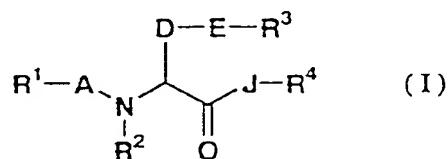




<p>(51) 国際特許分類6 C07C 323/60, C07D 417/12, 409/12, 211/58, 211/26, 277/06, 207/14, 295/18, 295/12, 213/74, C07K 5/06, A61K 31/445, 31/425, 31/535, 31/495, 31/165</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/00470</p> <p>(43) 国際公開日 2000年1月6日(06.01.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03409</p> <p>(22) 国際出願日 1999年6月25日(25.06.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/195125 1998年6月26日(26.06.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 世古卓哉(SEKO, Takuya)(JP/JP) 加藤 仁(KATO, Masashi)(JP/JP) 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, TR, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: AMINO ACID DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54) 発明の名称 アミノ酸誘導体およびそれらを有効成分として含有する薬剤</p> <div style="text-align: center;"> <math display="block">  \begin{array}{c}  \text{D}-\text{E}-\text{R}^3 \\    \\  \text{R}^1-\text{A}-\text{N}-\text{C}-\text{J}-\text{R}^4 \\    \quad \quad \quad    \\  \text{R}^2 \quad \quad \quad \text{O}  \end{array}  \quad (I)  </math> </div> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (I) and salts thereof, wherein each symbol is as defined in the specification. Because of inhibiting the N type calcium channel, the compounds of general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for brain infarction, transient ischemic attack, cerebrospinal failure following heart operation, spinal vascular failure, stress hypertension, neurosis, epilepsy, asthma, frequent urination, etc. or analgesics.</p>		

## (57)要約

本発明は、一般式 (I) で示される化合物およびそれらの塩に関する (式中の記号は明細書に記載の通り。 )。



一般式 (I) で示される化合物は、N型カルシウムチャネルを阻害し、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧、神経症、てんかん、喘息、頻尿等の予防および/または治療薬、または鎮痛剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャド
BJ	ベナン	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
CA	カナダ	HR	クロアチア	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー		共和国	TR	トルコ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	IE	アイルランド	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	IN	インド	MW	マラウイ	US	米国
CN	中国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CU	キューバ	JP	日本	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CY	キプロス			NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CZ	チェコ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
		KR	韓国	RO	ルーマニア		

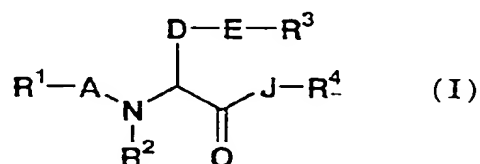
## 明細書

アミノ酸誘導体およびそれらを有効成分として含有する薬剤

## 5 技術分野

本発明は一般式 (I) で示されるアミノ酸誘導体、その製造方法、およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)



- 10 (式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびそれらを有効成分として含有するN型カルシウムチャネル阻害剤に関する。

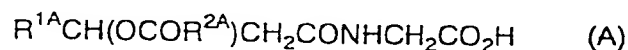
## 背景技術

- 15 カルシウムイオンは細胞内伝達物質の一つとして知られており、細胞内でのカルシウム濃度の変化が引き金となって、様々な生理機能が発現することが示唆されている。細胞内カルシウム濃度が上昇する要因として、細胞外からのカルシウムイオンの流入が挙げられる。その流入の入り口に相当するのが膜電位依存性カルシウムチャネルである。膜電位依存性カルシウムチャネルは、膜電位の脱分極により開き、電気化学的勾配に従って細胞外のカルシウムイオンを選択的に流入させる。膜電位依存性カルシウムチャネルは、現在、N型、L型、P型、Q型、T型に分類されている。L型およびT型カルシウムチャネルは多種多様の組織に存在しているが、L型は特に平滑筋およ
- 20

- び心筋細胞に多く存在することが知られている。一方、N型およびP型カルシウムチャネルは主として、神経系に存在しており、種々の神経伝達物質の放出に関与している。この神経伝達物質は通常、神経終末のシナプス小胞に貯蔵されているが、情報伝達により神経の活動電位がシナプス前線維を伝導し神経終末に達すると、膜電位依存性カルシウムチャネルが活性化され、神経終末にカルシウムイオンが流入する。これにより、シナプス小胞がシナプス前膜に融合し、神経伝達物質が放出される。放出された神経伝達物質はシナプス後膜の受容体に作用し、シナプス伝達に関与する。以上のことから、N型カルシウムチャネル阻害剤は神経伝達物質の大量放出によって引き起こされる種々の疾患に有用であると考えられるため、例えば、脳梗塞 (J. Cereb. Blood Flow Metab., 17, 421-429, 1997)、一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧 (Science., 239, 57-61, 1988)、神経症、てんかん、喘息、頻尿等の予防および／または治療、または鎮痛剤 (Pain., 60, 83-90, 1995) としても有用であると考えられる。
- 15 N型カルシウムチャネル阻害剤としては、イモ貝の毒から単離された $\omega$ -コノトキシンG I V A、 $\omega$ -コノトキシンM V I I Aが知られている。

- しかし、これらの $\omega$ -コノトキシン類はペプチド化合物であるため、例えば、生体内への移行性等といった、種々の問題点が予想される。このため、これらの阻害剤を非ペプチド化、言い換えれば低分子化することが望まれており、以下に示すような低分子化合物の報告がいくつかされている。
- 20

例えば、特開平 8-217671 号明細書には、一般式 (A)

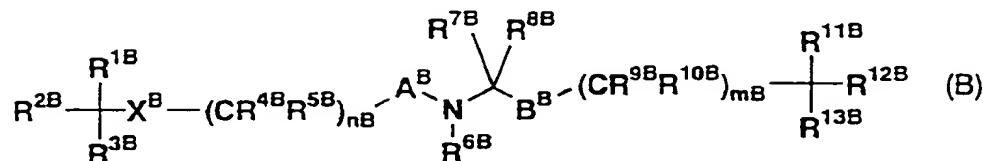


- (式中、 $R^{1A}$ および $R^{2A}$ は同一もしくは異なって、炭素数 1 乃至 19 個を有する直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または炭素数 2 乃至 19 個を有する直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基を示す。) で示されるグリシン誘導
- 25



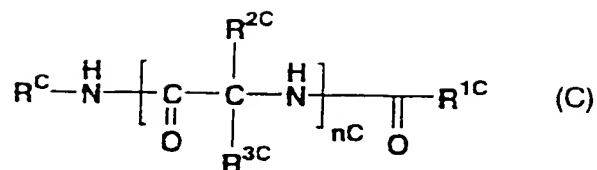
体およびその塩がN型カルシウムチャネル阻害剤である旨の開示がある。

E P 805147 号明細書には、一般式 (B)



- (式中、 $\text{R}^{1\text{B}}$ はアルキルを表わし、 $\text{R}^{2\text{B}}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを表わし、 $\text{R}^{3\text{B}}$ は水素原子、CNを表わし、 $\text{X}^{\text{B}}$ は単結合または $\text{SO}_2$ を表わし、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{5\text{B}}$ 、 $\text{R}^{6\text{B}}$ 、 $\text{R}^{8\text{B}}$ 、 $\text{R}^{9\text{B}}$ および $\text{R}^{10\text{B}}$ はそれぞれ水素原子またはアルキルを表わし、 $\text{A}^{\text{B}}$ は $\text{CH}_2$ または $\text{Y}^{\text{B}}\text{CO}$  (基中、 $\text{Y}^{\text{B}}$ は単結合を表わす。)を表わし、 $\text{R}^{7\text{B}}$ はアミノ酸のC- $\alpha$ 置換基またはそれらのエステルを表わし、 $\text{R}^{6\text{B}}$ および $\text{R}^{7\text{B}}$ は一緒になって、C 1~4アルキルまたは水酸基で置換されていてもよいC 3~5アルキレン、または $\text{CH}_2 - \text{Z}^{\text{B}} - \text{CH}_2$  (基中、 $\text{Z}^{\text{B}}$ はCO、S、SO、 $\text{SO}_2$ を表わす。)を表わし、 $\text{R}^{7\text{B}}$ および $\text{R}^{8\text{B}}$ は一緒になって、C 1~4アルキルまたは水酸基で置換されていてもよいC 3~5アルキレンを表わし、 $\text{B}^{\text{B}}$ は $\text{CON}(\text{R}^{21\text{B}})$ を表わし、 $\text{mB}$ は0~2を表わし、 $\text{R}^{11\text{B}}$ は水素原子またはアルキルを表わし、 $\text{R}^{12\text{B}}$ は水素原子、アルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを表わし、 $\text{R}^{13\text{B}}$ はアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表わし、 $\text{R}^{12\text{B}}$ および $\text{R}^{13\text{B}}$ は一緒になってC 3~8シクロアルキルを表わす。)で示される化合物、それらの塩またはそれらのエステルがカルシウムチャネル調節作用を有していることが記載されている (式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。))。

また、特開昭 61-200950 号明細書には、一般式 (C)



(式中、 $\text{R}^{\text{C}}$ および $\text{R}^{\text{1C}}$ は、各々独立して少なくとも1つの電子吸引基もしくは少なくとも1つの電子供与基で置換された、または置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、 $\text{R}^{\text{2C}}$ および $\text{R}^{\text{3C}}$ は、各々独立して水素、または少なくとも1つの電子吸引基もしくは少なくとも1つの電子供与基で置換された、または置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、および $\text{nC}$ は1~4を意味する)で示される化合物またはその医薬上許容される塩が抗痙攣剤である旨の開示がある。

また、本発明者(出願人)はN型カルシウムチャネル阻害剤について、すでに国際出願(WO公開 99/02146)を行なっている。

さらに、N型カルシウムチャネル阻害剤についての出願としてWO公開 98/54123 が挙げられる。

上記以外の出願として、WO公開 99/25686 (ケモカインの作用を阻害する環状アミン誘導体) が挙げられる。

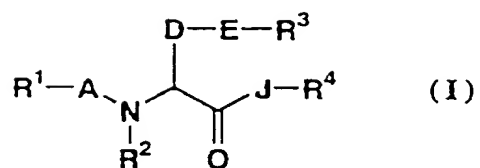
15

#### 発明の開示

本発明者らは、N型カルシウムチャネルに対して阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、新規なアミノ酸誘導体が目的を達成することを見出した。

20 本発明は、

(1) 一般式(I)



[式中、

R<sup>1</sup>は、

- 1) C 1～15 アルキル基、
- 5 2) C 1～8 アルコキシ基、
- 3) フェニル基、
- 4) C 3～8 シクロアルキル基、
- 5) ヘテロ環基、
- 6) フェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換され
- 10 たC 1～4 アルキル基、
- 7) フェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換され
- たC 1～4 アルコキシ基、または
- 8) フェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換され
- たC 2～4 アルケニル基を表わし、
- 15 上記R<sup>1</sup>基中のすべてのフェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、およびヘテロ環基は以下の (i) ～ (xi) から選択される 1～3 個の基で置換されてもよく：

- (i) C 1～4 アルキル基、
- (ii) C 1～4 アルコキシ基、
- 20 (iii) フェニル基、
- (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi) -SR<sup>5</sup>基 (基中、R<sup>5</sup>は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、

- (vii) C 2～5 アシル基、  
(viii) ハロゲン原子、  
(ix) C 1～4 アルコキシカルボニル基、  
(x) ニトロ基、
- 5 (xi)  $-NR^6R^7$  基（基中、 $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、または C 1～4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または  $R^6$  と  $R^7$  は結合している窒素原子と一緒にあって、別に 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5～7 員の飽和ヘテロ環を表わす。）
- 10 A は、単結合、 $-CO-$  基または  $-SO_2-$  基を表わし、  
 $R^2$  は、水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい C 1～4 アルキル基を表わし、  
D は、C 1～4 アルキレン基、または C 2～4 アルケニレン基を表わし、  
E は、
- 15 1)  $-COO-$  基、  
2)  $-OCO-$  基、  
3)  $-CONR^8-$  基（基中、 $R^8$  は水素原子、または C 1～4 アルキル基を表わす。）  
4)  $-NR^9CO-$  基（基中、 $R^9$  は水素原子、または C 1～4 アルキル基を表わす。）
- 20 5)  $-O-$  基、  
6)  $-S-$  基、  
7)  $-SO-$  基、  
8)  $-SO_2-$  基、
- 25 9)  $-NR^{10}-$  基（基中、 $R^{10}$  は水素原子、または C 1～4 アルキル基を表わす。）

10)  $-\text{CO}-$ 基、

11)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}-$ 基（基中、 $\text{R}^{11}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、または

12)  $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2-$ 基（基中、 $\text{R}^{12}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、

$\text{R}^3$ は、

1) 炭素環基、

2) ヘテロ環基、または

3) 炭素環基、またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

10 上記 $\text{R}^3$ 基中のすべての炭素環基、およびヘテロ環基は以下の(i)～(xi)から選択される1～3個の基で置換されてもよく：

(i) C 1～4アルキル基、

(ii) C 1～4アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

15 (iv) フェノキシ基、

(v) ベンジルオキシ基、

(vi)  $-\text{SR}^{13}$ 基（基中、 $\text{R}^{13}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、

(vii) C 2～5アシル基、

20 (viii) ハロゲン原子、

(ix) C 1～4アルコキシカルボニル基、

(x) ニトロ基、

25 (xi)  $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 基（基中、 $\text{R}^{14}$ および $\text{R}^{15}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、またはC 1～4アルコキシカルボニル基を表わすか、または $\text{R}^{14}$ と $\text{R}^{15}$ は結合している窒素原子と一緒にあって、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～

7員の飽和ヘテロ環を表わす。)、

JはJ<sup>1</sup>またはJ<sup>2</sup>を表わし、

J<sup>1</sup>は、

1) -O-基、または

5 2) -NR<sup>16</sup>-基(基中、R<sup>16</sup>は水素原子、またはC 1~4アルキル基を表わす。)を表わし、

J<sup>2</sup>は、

1) -NR<sup>17</sup>-基(基中、R<sup>17</sup>は1個のフェニル基で置換されたC 1~4アルキル基、NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>基(基中、R<sup>18</sup>およびR<sup>19</sup>はそれぞれ独立して、  
10 水素原子、またはC 1~4アルキル基を表わす。)、水酸基、C 1~4アルコキシ基、-(C 1~4アルキレン)-OH、-(C 1~4アルキレン)-O-(C 1~4アルキル)基、または-(C 1~4アルキレン)-O-(C 2~5アシル)基を表わす。)、

2) -NR<sup>20</sup>-NR<sup>21</sup>-基(基中、R<sup>20</sup>およびR<sup>21</sup>はそれぞれ独立して、水  
15 素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1~4アルキル基を表わす。)、

3) -NR<sup>22</sup>-(C 1~4アルキレン)-NR<sup>23</sup>-基(基中、R<sup>22</sup>およびR<sup>23</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1~4アルキル基を表わす。)、

20 4) -NR<sup>24</sup>-(C 1~4アルキレン)-O-基(基中、R<sup>24</sup>は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1~4アルキル基を表わす。)、または

5) -NR<sup>25</sup>-(C 1~4アルキレン)-S-基(基中、R<sup>25</sup>は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1~4アルキル基を表わ  
25 す。)を表わし、

R<sup>4</sup>はR<sup>4-1</sup>、R<sup>4-2</sup>またはR<sup>4-3</sup>を表わし、

$R^{4-1}$ は、

1) C 1～8 アルキル基、

2) 炭素環基、

3) ヘテロ環基、

5 4) 下記 (i) ～ (v) から選択される 1～3 個の基で置換された C 1～8 アルキル基；

(i) 炭素環基、

(ii) ヘテロ環基、

10 (iii)  $COOR^{26}$  基 (基中、 $R^{26}$  は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換された C 1～4 アルキル基 (基中、フェニルは C 1～4 アルコキシ基で置換されてもよい。))、

(iv)  $SR^{27}$  基 (基中、 $R^{27}$  は水素原子、または C 1～4 アルキル基を表わす。)、

15 (v)  $OR^{28}$  基 (基中、 $R^{28}$  は水素原子、または C 1～4 アルキル基を表わす。) を表わし、

また、J が  $-NR^{17}-$  基、 $-NR^{20}-NR^{21}-$  基、または  $-NR^{22}-$  (C 1～4 アルキレン)  $-NR^{23}-$  基を表わすとき、 $R^{4-1}$  と  $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$  と  $R^{21}$  および  $R^{4-1}$  と  $R^{23}$  はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよく、

20 上記  $R^{4-1}$  基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および、 $R^{4-1}$  と  $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$  と  $R^{21}$  および  $R^{4-1}$  と  $R^{23}$  が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基は以下の (i) ～ (xi) から選択される 1～3 個の基で置換されてもよく：

(i) C 1～4 アルキル基、

25 (ii) C 1～4 アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

- (iv) フェノキシ基、  
(v) ベンジルオキシ基、  
(vi)  $-SR^{29}$ 基（基中、 $R^{29}$ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。） 、  
5 (vii) C 2～5 アシル基、  
(viii) ハロゲン原子、  
(ix) C 1～4 アルコキシカルボニル基、  
(x) ニトロ基、  
(xi)  $-NR^{30}R^{31}$ 基（基中、 $R^{30}$ および $R^{31}$ はそれぞれ独立して、水素  
10 原子、C 1～4 アルキル基、またはC 1～4 アルコキシカルボニル基  
を表わすか、または $R^{30}$ と $R^{31}$ は結合している窒素原子と一緒にな  
って、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～  
7員の飽和ヘテロ環を表わす。） 、  
 $R^{4-2}$ は、  
15 1) 炭素環基、  
2) ヘテロ環基、  
3) 下記 (i) ～ (v) から選択される1～3個の基で置換されたC 1～8 ア  
ルキル基；  
(i) 炭素環基、  
20 (ii) ヘテロ環基、  
(iii)  $COOR^{32}$ 基（基中、 $R^{32}$ は水素原子、または1個のフェニル基で  
置換されたC 1～4 アルキル基（基中、フェニルはC 1～4 アルコキ  
シ基で置換されてもよい。） 、  
(iv)  $SR^{33}$ 基（基中、 $R^{33}$ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表  
25 わす。） 、  
(v)  $OR^{34}$ 基（基中、 $R^{34}$ は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表



わす。)を表わし、

また、Jが $-NR^{16}-$ 基、 $-NR^{17}-$ 基、 $-NR^{20}-NR^{21}-$ 基、または  
 $-NR^{22}-$  (C 1～4アルキレン)  $-NR^{23}-$ 基を表わすとき、 $R^{4-2}$ と  
 $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{21}$ および $R^{4-2}$ と $R^{23}$ はそれぞれ結合して  
5 いる窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよく、

上記 $R^{4-2}$ 基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および $R^{4-2}$ と  
 $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{21}$ および $R^{4-2}$ と $R^{23}$ が結合している窒素  
原子と一緒にあって表わすヘテロ環基のうち、少なくとも1つの環は1個の  
水酸基または1個の $-O-$  (C 1～4アルキレン)  $-O-$  (C 1～4アルキ  
10 ル) 基で置換されており、さらに以下の (i) ～ (xiii) から選択される1～2  
個の基で置換されてもよく：

- (i) C 1～4アルキル基、
- (ii) C 1～4アルコキシ基、
- (iii) フェニル基、
- 15 (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi)  $-SR^{35}$ 基 (基中、 $R^{35}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を  
表わす。)、
- (vii) C 2～5アシル基、
- 20 (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C 1～4アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、
- (xi)  $-NR^{36}R^{37}$ 基 (基中、 $R^{36}$ および $R^{37}$ はそれぞれ独立して、水素  
原子、C 1～4アルキル基、またはC 1～4アルコキシカルボニル基  
25 を表わすか、または $R^{36}$ と $R^{37}$ は結合している窒素原子と一緒にな  
って、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～

7員の飽和ヘテロ環を表わす。)、

(xii) 水酸基、

(xiii)  $-O-(C1\sim4\text{アルキレン})-O-(C1\sim4\text{アルキル})$  基、

$R^{4-3}$ は $-L-M$ 基を表わし、

5  $-L-$ は、

1)  $-(1\sim3\text{個の置換基で置換されてもよい炭素環})-$ 基、

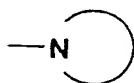
2)  $-(1\sim3\text{個の置換基で置換されてもよいヘテロ環})-$ 基、または

3)  $-(C1\sim4\text{アルキレン})-(1\sim3\text{個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環})-$ 基を表わし、

10 また、Jが $-NR^{16}-$ 基、 $-NR^{17}-$ 基、 $-NR^{20}-NR^{21}-$ 基、または $-NR^{22}-(C1\sim4\text{アルキレン})-NR^{23}-$ 基を表わすとき、Lと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、 $-(1\sim3\text{個の置換基で置換されてもよいヘテロ環})-$ 基を表わしてもよく、

15 Mは、

1)  $1\sim3\text{個の置換基で置換されてもよい炭素環基またはヘテロ環基}$  (ただし、炭素環基がフェニル基を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとし、ヘテロ環基が



20 で示されるように窒素原子からL基に結合し、かつ別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとする)、

2) 以下の (i) ～ (ii) から選択される1～2個の基で置換された $C1\sim4$ アルキル基；

25 (i)  $1\sim3\text{個の置換基で置換されてもよい炭素環基}$ 、

- (ii) 1～3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環基、
- 3)  $-O-$  (1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基 (ただし、炭素環がフェニル基を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとする)、
- 5 4)  $-S-$  (1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基、
- 5)  $-NR^{38}-$  (1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基 (基中、 $R^{38}$ は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1～4アルキル基を表わす。)、
- 10 6)  $-O-CH_2-$  (1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環) 基 (ただし、炭素環がフェニル基を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとする)、
- 7)  $-O-(C2\sim4\text{アルキレン})-$  (1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環) 基、
- 15 8)  $-O-(C1\sim4\text{アルキレン})-$  (1～3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環) 基、
- 9)  $-S-(C1\sim4\text{アルキレン})-$  (1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基、
- 10)  $-NR^{39}-(C1\sim4\text{アルキレン})-$  (1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基 (基中、 $R^{39}$ は水素原子、1個のフェニル基で置換されてもよいC1～4アルキル基、または1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC2～5アシル基を表わす。) または
- 20 11)  $-CO-$  (1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基を表わし、
- 25 上記LおよびM基中の炭素環基およびヘテロ環基、およびLと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に表わ

すヘテロ環基の置換基は以下の (i) ~ (xiv) から選択される ;

- (i) C 1 ~ 4 アルキル基、
- (ii) C 2 ~ 4 アルケニル基、
- (iii) 水酸基、
- 5 (iv) C 1 ~ 4 アルコキシ基、
- (v) - (C 1 ~ 4 アルキレン) - OH 基、
- (vi) - O - (C 1 ~ 4 アルキレン) - O - (C 1 ~ 4 アルキル) 基、
- (vii) ハロゲン原子、
- (viii)  $\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$  基 (基中、 $\text{R}^{40}$  および  $\text{R}^{41}$  はそれぞれ独立して、水素  
10 原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基  
を表わすか、または  $\text{R}^{40}$  と  $\text{R}^{41}$  は結合している窒素原子と一緒にな  
って、別に 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5 ~  
7 員の飽和ヘテロ環を表わす。)、
- (ix)  $\text{SR}^{42}$  基 (基中、 $\text{R}^{42}$  は水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わ  
15 す。)、
- (x) ニトロ基、
- (xi) トリフルオロメチル基、
- (xii) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、
- (xiii) オキソ基
- 20 (xiv) C 2 ~ 5 アシル基。

ただし、J が  $\text{J}^1$  を表わすとき、 $\text{R}^4$  は  $\text{R}^{4-1}$  を表わさないものとする。]

で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物、

- (2) 一般式 (I) で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、または  
それらの水和物を有効成分として含有する N 型カルシウムチャネル阻害剤、  
25 および

- (3) 一般式 (I) で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、または

それらの水和物の製造方法に関する。

### 発明の詳細な説明

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。

- 5 例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル基、アルキレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学異性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフィー分離による極性体（高
- 10 極性体、低極性体）、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

- 一般式（I）中、 $R^1$ によって表わされるC1～15アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペン
- 15 タデシル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式（I）中、 $R^{1'}$ によって表わされるC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

- 一般式（I）中、 $R^1$ によって表わされるC1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体を意味する。
- 20

- 一般式（I）中、 $R^1$ によって表わされるC3～8シクロアルキル基、 $R^1$ 基中のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基およびC2～4アルケニル基の置換基であるC3～8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロ
- 25 オクチル基を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ によって表わされるC 1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体  
5 体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^1$ 基中のフェニル基、C 3～8シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基であるC 1～4アルキル基、または $R^3$ 、 $R^4$ 、L、M基中の炭素環基およびヘテロ環基、および $R^{4-1}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{23}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{23}$ 、  
10 Lと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に  
なって表わすヘテロ環基の置換基であるC 1～4アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^1$ によって表わされるフェニル基、C 3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基とは、フェニル基、  
15 C 3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^2$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ によって表わされる1個のフェニル基で置換されてもよいC 1～4アルキル基とは、1個のフェニル基で置換されてもよいメチル、エチル、プロ  
20 ピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^{17}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{32}$ によって表わされる1個のフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基とは、1個のフェニル基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^3$ によって表わされる炭素環基またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基とは、炭素環基またはヘテロ環基で置換されたメ  
25 チル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^{17}$  によって表わされる  $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-$   
 $-(C1 \sim 4 \text{ アルキル})$  基中の  $C1 \sim 4$  アルキル基、または  $R^{4-2}$ 、 $L$ 、 $M$   
基中の炭素環基、ヘテロ環基、および  $R^{4-2}$  と  $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$  と  $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$   
と  $R^{21}$ 、 $R^{4-2}$  と  $R^{23}$ 、 $L$  と  $R^{16}$ 、 $L$  と  $R^{17}$ 、 $L$  と  $R^{21}$  および  $L$  と  $R^{23}$  が  
5 結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基である  $-O-$   
 $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-(C1 \sim 4 \text{ アルキル})$  基中の  $C1 \sim 4$  アル  
キル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を  
意味する。

一般式 (I) 中、 $M$  によって表わされる (i) ~ (ii) から選択される 1 ~  
10 2 個の基で置換された  $C1 \sim 4$  アルキル基とは、(i) ~ (ii) から選択され  
る 1 ~ 2 個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそ  
れらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^{4-1}$  によって表わされる  $C1 \sim 8$  アルキル基とは、メ  
チル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチ  
15 ル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^{4-1}$ 、 $R^{4-2}$  によって表わされる (i) ~ (v) から選択  
される 1 ~ 3 個の基で置換された  $C1 \sim 8$  アルキル基とは、(i) ~ (v) から  
選択される 1 ~ 3 個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル、  
プロピル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性  
20 体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^1$  によって表わされるフェニル基、 $C3 \sim 8$  シクロアルキ  
ル基またはヘテロ環基で置換された  $C1 \sim 4$  アルコキシ基とは、フェニル基、  
 $C3 \sim 8$  シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたメトキシ、エトキ  
シ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 $R^1$  基中のフェニル基、 $C3 \sim 8$  シクロアルキル基および  
25 ヘテロ環基の置換基である  $C1 \sim 4$  アルコキシ基、または  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $L$ 、 $M$

基中の炭素環基、ヘテロ環基、および $R^{4-1}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{23}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{23}$ 、Lと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に  
 5 なって表わすヘテロ環基の置換基であるC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 $R^{26}$ 、 $R^{32}$ 基中の1個のフェニル基で置換されたC1～4アルキル基のフェニル基の置換基であるC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 $R^1$ によって表わされるフェニル基、シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC2～4アルケニル基とは、フェニル基、シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC2～4アルケニル基で置換されたエテニル、プロペニル、ブテニル基およびそれらの異性体を意味する。  
 10

一般式(I)中、L、M基中の炭素環基、ヘテロ環基、およびLと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に  
 15 表わすヘテロ環基の置換基であるC2～4アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 $R^{17}$ によって表わされる—(C1～4アルキレン)—O—(C2～5アシル)基中のC2～5アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 $R^{39}$ によって表わされる1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC2～5アシル基とは、1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体を意味する。  
 20

一般式(I)中、 $R^1$ 基中のフェニル基、C3～8シクロアルキル基および  
 25 ヘテロ環基の置換基であるC2～5アシル基、または $R^3$ 、 $R^4$ 、L、M基中の炭素環基、ヘテロ環基、および $R^{4-1}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-1}$ と



$R^{23}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{23}$ 、Lと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に  
なって表わすヘテロ環基の置換基であるC 2～5アシル基とは、アセチル、  
プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体を意味する。

- 5 一般式 (I) 中、 $R^{39}$ によって表わされるC 2～5アシル基の置換基であるハロゲン原子、または $R^1$ 基中のフェニル基、C 3～8シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基であるハロゲン原子、または $R^3$ 、 $R^4$ 、L、M基中の炭素環基、ヘテロ環基、および $R^{4-1}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{23}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{23}$ 、Lと  
10  $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に  
なって表わすヘテロ環基の置換基であるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。

- 一般式 (I) 中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{41}$ によって表わされるC 1～4アルコキシカルボニル基とは、メト  
15 キシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびそれらの異性体を意味する。

- 一般式 (I) 中、 $R^1$ 基中のフェニル基、C 3～8シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基であるC 1～4アルコキシカルボニル基、または $R^3$ 、 $R^4$ 、L、M基中の炭素環基、ヘテロ環基、および $R^{4-1}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$ と  
20  $R^{21}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{23}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{23}$ 、Lと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に  
なって表わすヘテロ環基の置換基であるC 1～4アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびそれらの異性体を意味する。

- 25 一般式 (I) 中、Dによって表わされるC 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。

- 一般式 (I) 中、 $J^2$ によって表わされる $-NR^{22}-$ (C 1~4アルキレン) $-NR^{23}-$ 基、 $-NR^{24}-$ (C 1~4アルキレン) $-O-$ 基および $-NR^{25}-$ (C 1~4アルキレン) $-S-$ 基中のC 1~4アルキレン基、または $R^{17}$ によって表わされる $-(C 1~4アルキレン)-OH$ 、 $-(C 1~4アルキレン)-O-(C 1~4アルキル)$ 基および $-(C 1~4アルキレン)-O-(C 2~5アシル)$ 基中のC 1~4アルキレン基、またはLによって表わされる $-(C 1~4アルキレン)-(1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)-$ 基中のC 1~4アルキレン基、またはMによって表わされる $-O-(C 1~4アルキレン)-(1~3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環)基$ 、 $-S-(C 1~4アルキレン)-(1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)基$ および $-NR^{39}-(C 1~4アルキレン)-(1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)基$ 中のC 1~4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。
- 15 一般式 (I) 中、Mによって表わされる $-O-(C 2~4アルキレン)-(1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環)基$ 中のC 2~4アルキレン基とは、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。
- 20 一般式 (I) 中、 $R^4$ 、L、M基中の炭素環基、ヘテロ環基、および $R^{4-2}$ と $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{23}$ 、Lと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基である $-O-(C 1~4アルキレン)-O-(C 1~4アルキル)基$ 中のC 1~4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。
- 25 一般式 (I) 中、L、M基中の炭素環基、ヘテロ環基、およびLと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に表わす

表わすヘテロ環基の置換基である－（C 1～4アルキレン）－OH基中のC 1～4アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。

一般式（I）中、Dによって表わされるC 2～4アルケニレン基とは、エ  
5 テニレン、プロベニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体を意味する。

一般式（I）中、R<sup>6</sup>とR<sup>7</sup>、R<sup>14</sup>とR<sup>15</sup>、R<sup>30</sup>とR<sup>31</sup>、R<sup>36</sup>とR<sup>37</sup>、お  
よびR<sup>40</sup>とR<sup>41</sup>が結合している窒素原子と一緒に表わす、別に1個の  
窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環とは、  
例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ペルヒドロア  
10 ゼピンを意味する。

一般式（I）中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L、M基中の炭素環基とは、C 3～10の単  
環、二環式炭素環および架橋式炭素環を表わす。例えば、C 3～10の単環、  
二環式炭素環および架橋式炭素環としてはシクロプロパン、シクロブタン、  
シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シク  
15 ロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタ  
ジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレ  
ン、アズレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロ  
ナフタレン、インダン（ジヒドロインデン）、ペルヒドロインデン、ビシク  
ロペンタン、ビシクロヘキサン、ビシクロヘプタン（ビシクロ〔2. 2. 1〕  
20 ヘプタン）、ビシクロヘプテン（ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプター-2-エン）、  
ビシクロオクタン、ビシクロノナン、ビシクロデカン、アダマンタン等が挙  
げられる。

一般式（I）中、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L、M基中のヘテロ環基とは、1～2  
個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む不  
25 飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基（以下、  
定義（A）で定義した複素環基と表示する。）を表わす。例えば、1～2個

の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基としては、

ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ベルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ベルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ベルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ベルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ベルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ベルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ベルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ベルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ベルヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン（チオ

ピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソ  
 チアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼ  
 5 ピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チア  
 ゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イ  
 ソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、  
 キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナ  
 ソリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミ  
 ダゾール、オキサテトラヒドロフラン等が挙げられる。

一般式(I)中、 $R^{4-1}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{23}$ 、 $R^{4-2}$ と  
 10  $R^{16}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{21}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{23}$ 、Lと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、  
 Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に表わすヘ  
 テロ環基とは、1個の窒素原子を必ず含み、さらに1個の窒素原子、1個の  
 酸素原子および/または1個の硫黄原子を含んでもよい不飽和、一部または  
 全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基を表わす。例えば、1個  
 15 の窒素原子を必ず含み、さらに1個の窒素原子、1～2個の酸素原子および  
 /または1個の硫黄原子を含んでもよい一部または全部飽和の5～15員の  
 単環または二環式複素環基としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、  
 イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テ  
 トラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、  
 20 ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロオキサゾー  
 ル、テトラヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒド  
 ロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインド  
 リン、ジヒドロインダゾール、ベルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、  
 テトラヒドロキノリン、ベルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テト  
 25 ラヒドロイソキノリン、ベルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テ  
 トラヒドロフタラジン、ベルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ

トラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、  
テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、  
テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テ  
トラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾー  
5 ル、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒド  
ロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミ  
ダゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、インドール、イソインド  
ール、インダゾール、ベンゾイミダゾール等が挙げられる。

R<sup>1</sup>として好ましくは、C 1～8アルコキシ基、フェニル基、C 3～8シク  
10 ロアルキル基、ヘテロ環基、またはフェニル基、C 3～8シクロアルキル基  
またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基であり、より好ましくは  
ヘテロ環基（ただし、前記したすべてのすべてのフェニル基、シクロアルキ  
ル基およびヘテロ環基は置換されていてもよい。）である。このようなヘテ  
ロ環基として、先述した定義（A）で定義した複素環基が挙げられるが、好  
15 ましくは1～2個の窒素原子、および1～2個の酸素原子または1個の硫黄  
原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複  
素環基（例えば、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒ  
ドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾー  
ル、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、  
20 テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロベンゾオキ  
サゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペ  
ルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、オキサゼピン、オ  
キサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジア  
ゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、  
25 チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、  
ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール等）であり、より好ましくは、1個

の窒素原子、および1個の酸素原子または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～7員の単環式複素環基（例えば、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、オキサゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、オキサアゼピン、チアジン、チアゼピン等）であり、最も好ましくはテトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）である。

- 10 Aとして好ましくは、単結合または $\text{—CO—}$ 基であり、より好ましくは $\text{—CO—}$ 基である。

Dとしていずれの基も好ましいが、より好ましくは、 $\text{C1～4}$ アルキレン基であり、最も好ましくはメチレン基である。

- 15  $\text{R}^2$ としていずれの基も好ましいが、より好ましくは、水素原子または1個のフェニル基で置換されたメチル基であり、最も好ましくは水素原子である。

Eとして好ましくは、 $\text{—COO—}$ 基、 $\text{—O—}$ 基、 $\text{—S—}$ 基、 $\text{—SO—}$ 基、または $\text{—SO}_2\text{—}$ 基であり、より好ましくは $\text{—O—}$ 基または $\text{—S—}$ 基であり、最も好ましくは $\text{—S—}$ 基である。

- 20  $\text{R}^3$ 基として好ましくは炭素環基または炭素環基で置換された $\text{C1～4}$ アルキル基（ただし、前記したすべての炭素環基は置換されてもよい。）であり、より好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカンで表わされる $\text{C3～10}$ シクロアルキル基または $\text{C3～10}$ シクロアルキル基で置換された $\text{C1～4}$ アルキル基（ただし、前記したすべてのシクロアルキル基は置換されてもよい。）である。さらに、好ましくはシクロペンチルまたはシクロヘキシル基、またはシクロペンチルまたはシクロヘキシル
- 25

基で置換されたメチル基であり、最も好ましくはシクロヘキシル基で置換されたメチル基である。

Jとして好ましくは、 $-NR^{16}-$ 基（基中、 $R^{16}$ は前記と同じ意味を表わす。）または $-NR^{22}-$ （ $C1\sim4$ アルキレン） $-NR^{23}-$ 基（基中、  
5  $R^{22}$ および $R^{23}$ は前記と同じ意味を表わす。）であり、より好ましくは $-NR^{16}-$ 基である。

$R^4$ として好ましくは、 $R^{4-3}$ で表わされる基（ $-L-M$ 基）である。

上記の場合、Lとしてはいずれの基も好ましいが、より好ましくは、1～3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環基である。このようなヘテロ環基  
10 としては先述した定義（A）で定義した複素環基が挙げられるが、好ましくは1～2個の窒素原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基（例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テ  
20 トラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピリダジ  
25 ン、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、



- キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾイミダゾール等)であり、より好ましくは、1～2個の窒素原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～7員の単環式複素環基(例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、
- 5 ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン等)であり、最も好ましくは、ピペリジンである。
- 10 また、Mとしてはいずれの基も好ましいが、より好ましくは、1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環基およびヘテロ環基からなる群から選択される1～2個の基で置換されたC1～4アルキル基である。さらに好ましくは、1～3個の置換基で置換されてもよいフェニル基およびC3～10のシクロアルキル基からなる群から選択される1～2個の基で置換されたC1～
- 15 4アルキル基あり、最も好ましくは、1個のフェニル基で置換されたメチル基である。

- R<sup>1</sup>中の各種の環は、無置換、置換基を有する場合のいずれも好ましいが、より好ましくは無置換であるか、C1～4アルキル基、ハロゲン原子、C1～4アルコキシカルボニル基で置換された環であり、最も好ましくはC1～
- 20 4アルコキシカルボニル基で置換された環である。

R<sup>4</sup>中の各種の環の置換基、またはJとR<sup>4</sup>が一緒になってヘテロ環を表わす時にそのヘテロ環が有する置換基としては、いずれの置換基も好ましい(無置換の環が含まれる場合には、無置換の環も好ましい。)

- R<sup>4</sup>のうち、R<sup>4-2</sup>基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および
- 25 R<sup>4-2</sup>とR<sup>16</sup>、R<sup>4-2</sup>とR<sup>17</sup>、R<sup>4-2</sup>とR<sup>21</sup>およびR<sup>4-2</sup>とR<sup>23</sup>が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基のうち、少なくとも1つの環が

1 個の水酸基で置換されており、さらに以下の (i) ~ (xii) から選択される  
1 ~ 2 個の基で置換されてもよいヘテロ環基が好ましい：

- (i) C 1 ~ 4 アルキル基、
- (ii) C 1 ~ 4 アルコキシ基、
- 5 (iii) フェニル基、
- (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi)  $-SR^{35}$  基（基中、 $R^{35}$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。） 、
- 10 (vii) C 2 ~ 5 アシル基、
- (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、
- (xi)  $-NR^{36}R^{37}$  基（基中、 $R^{36}$  および  $R^{37}$  はそれぞれ独立して、水素  
15 原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基  
を表わすか、または  $R^{36}$  と  $R^{37}$  は結合している窒素原子と一緒にな  
って、別に 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5 ~  
7 員の飽和ヘテロ環を表わす。） 、
- (xii) 水酸基。
- 20 また、 $R^4$  のうち、L および M 基中の炭素環基およびヘテロ環基、および L  
と  $R^{16}$ 、L と  $R^{17}$ 、L と  $R^{21}$  および L と  $R^{23}$  が結合している窒素原子と一緒に  
なって表わすヘテロ環基の置換基としては、以下の (i) ~ (v) および (vii)  
~ (xiv) から選択される基が好ましい。
- (i) C 1 ~ 4 アルキル基、
- 25 (ii) C 2 ~ 4 アルケニル基、
- (iii) 水酸基、

- (iv) C 1～4 アルコキシ基、  
(v) - (C 1～4 アルキレン) - OH 基、  
(vii) ハロゲン原子、  
(viii)  $\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$  基（基中、 $\text{R}^{40}$  および  $\text{R}^{41}$  はそれぞれ独立して、水素  
5 原子、C 1～4 アルキル基、または C 1～4 アルコキシカルボニル基  
を表わすか、または  $\text{R}^{40}$  と  $\text{R}^{41}$  は結合している窒素原子と一緒にな  
って、別に 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5～  
7 員の飽和ヘテロ環を表わす。））、  
(ix)  $\text{SR}^{42}$  基（基中、 $\text{R}^{42}$  は水素原子または C 1～4 アルキル基を表わ  
10 す。））、  
(x) ニトロ基、  
(xi) トリフルオロメチル基、  
(xii) C 1～4 アルコキシカルボニル基、  
(xiii) オキソ基  
15 (xiv) C 2～5 アシル基。

#### [塩]

本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。

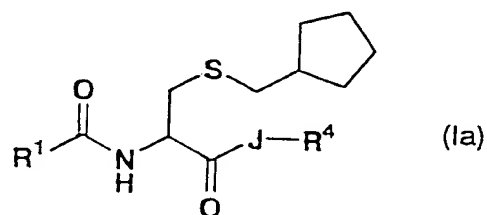
- 例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する  
20 塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩と  
しては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属  
（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容され  
る有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミ  
ン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベ  
25 ンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジ  
エタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニ

ン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

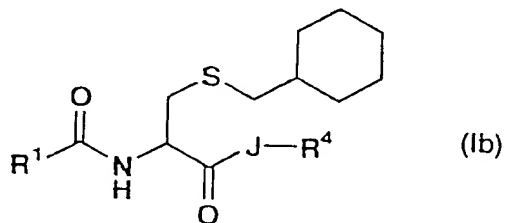
一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

10 また、一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、  
一般式 (I a)

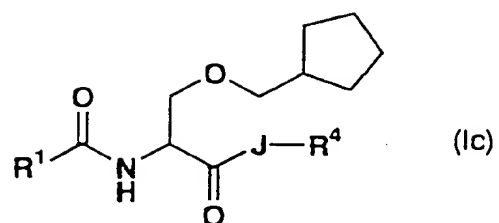


15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I b)

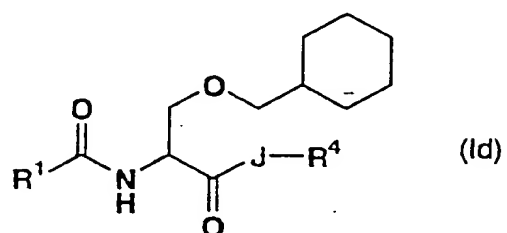


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、

一般式 (I c)

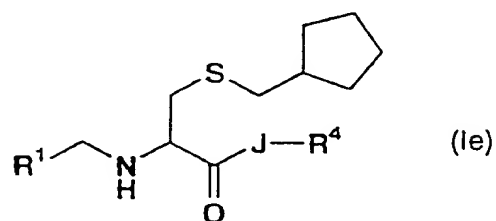


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I d)

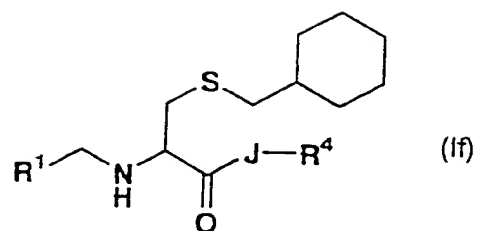


5

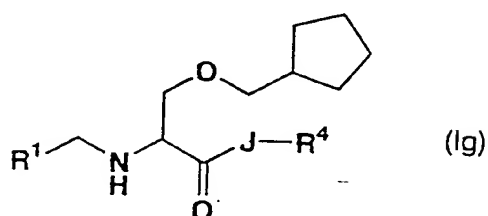
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I e)



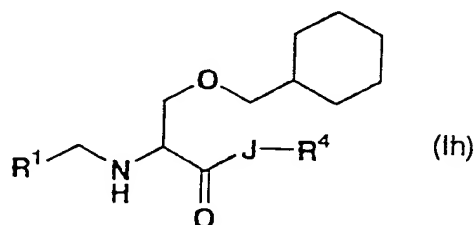
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
10 一般式 (I f)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I g)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、  
一般式 (I h)

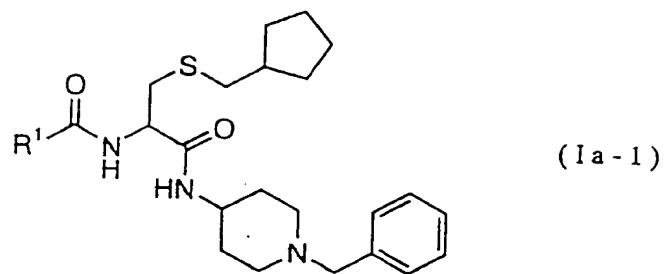


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩またはそれらの水和物が挙げられる。より好ましくは、一般式 (I a) または (I b) (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性塩またはそれらの水和物が挙げられる。

具体的な化合物としては、以下の表 1 から表 40 に記載した化合物、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、および実施例に記載した化合物が挙げられる。なお、以下に示す具体的な化合物は、不斉炭素の存在によって生じる異性体、すなわち、R 体、S 体、および R S 体も含むものとする。また、

以下の各表中、M e はメチル基を表わし、B o c は t - ブトキシカルボニル基を表わし、i - B u はイソブチル基を表わし、A c はアセチル基を表わす。

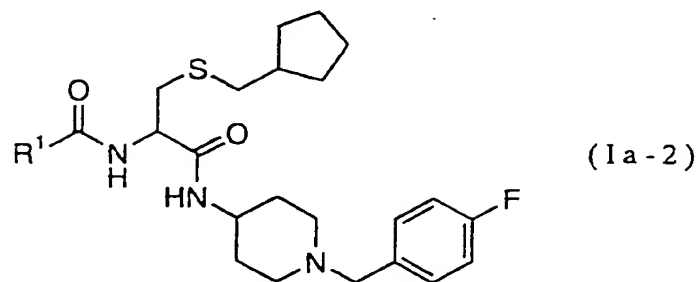
表 1



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

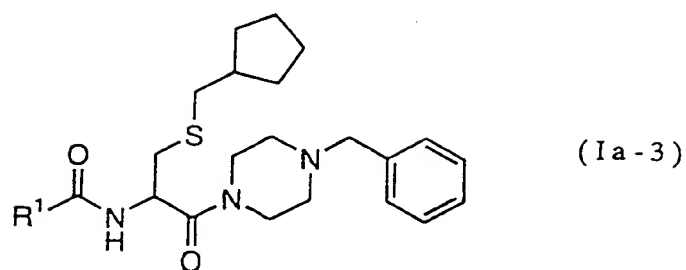


表 2



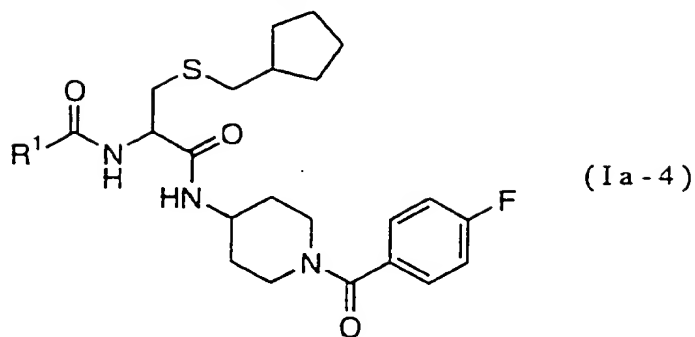
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 3



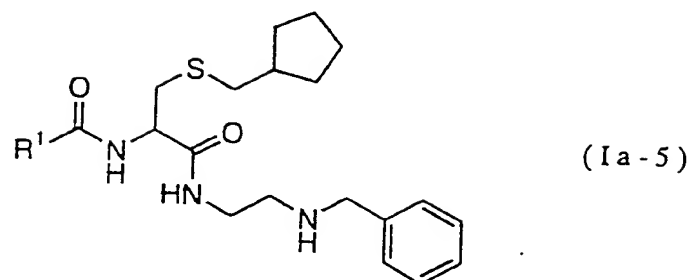
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 4



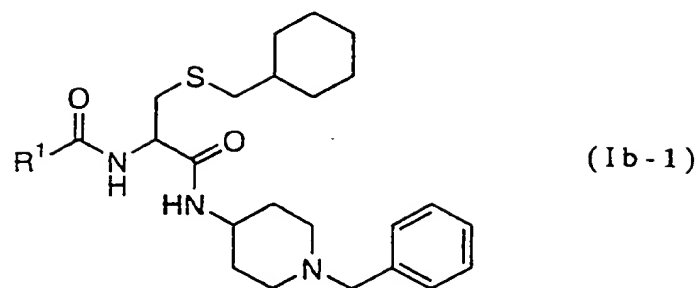
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 5



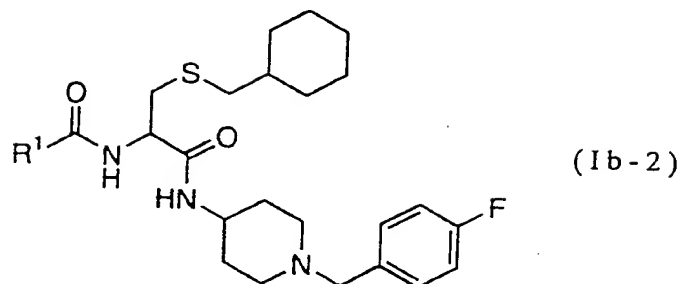
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 6



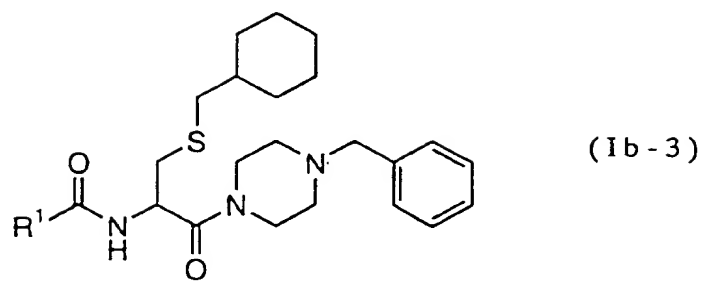
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 7



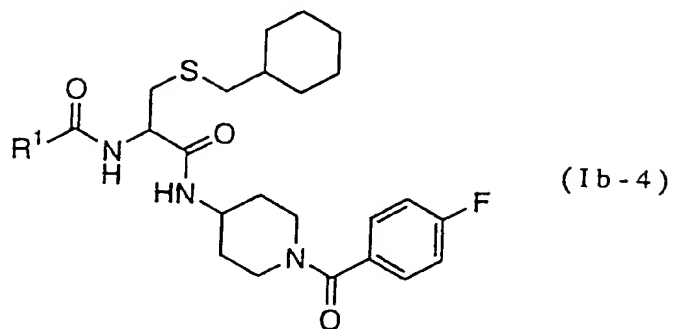
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 8



番号	R¹	番号	R¹	番号	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

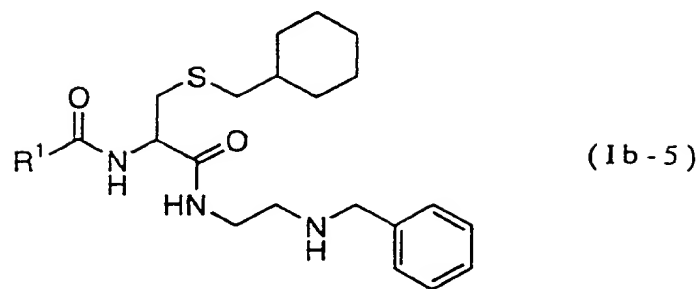
表 9



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

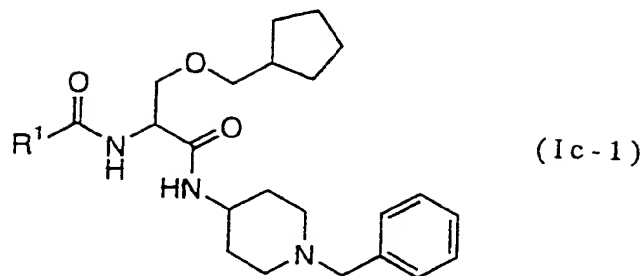


表 10



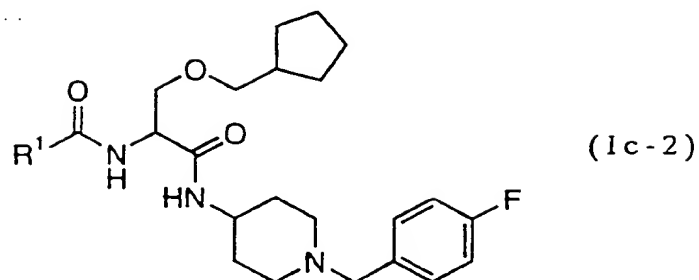
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 11



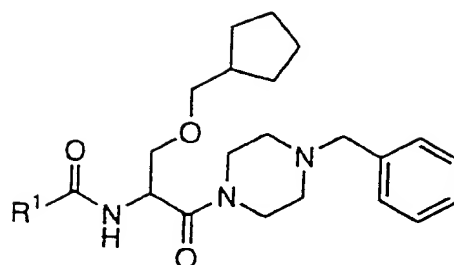
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 1 2



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

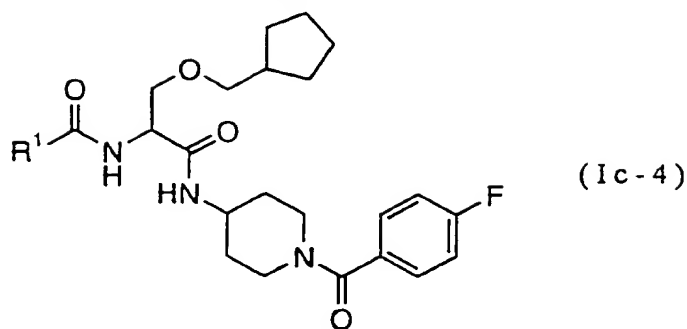
表 13



(Ic-3)

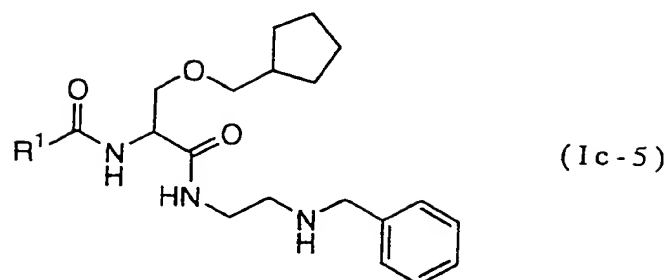
番号	R¹	番号	R¹	番号	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 1 4



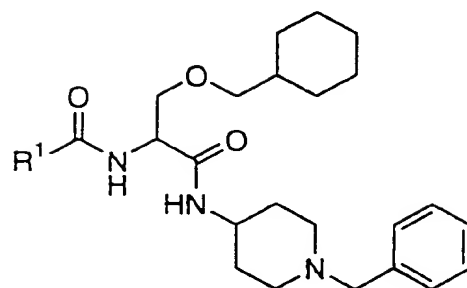
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 1 5



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

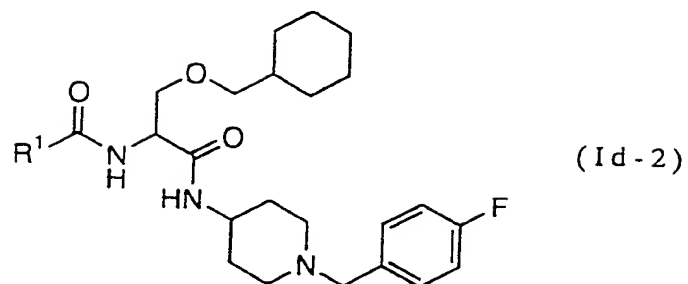
表 1 6



(Id-1)

番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

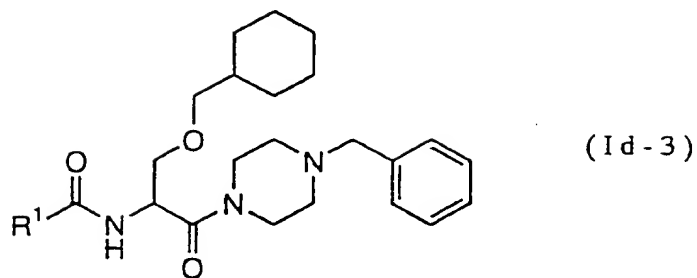
表 17



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

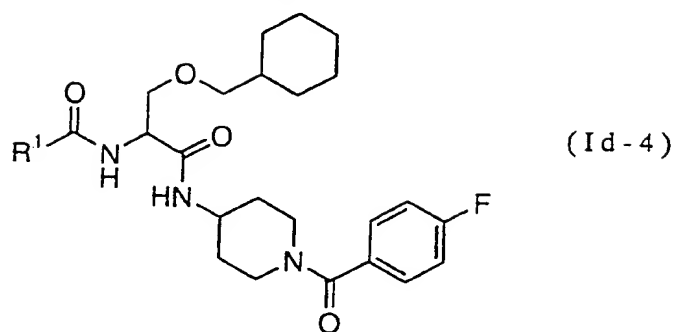


表 18



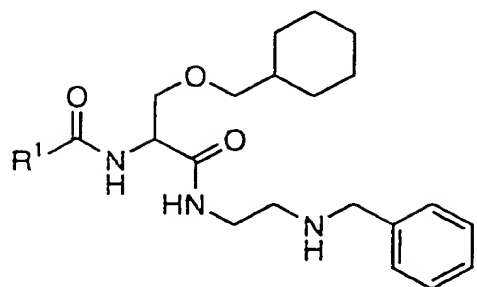
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 19



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

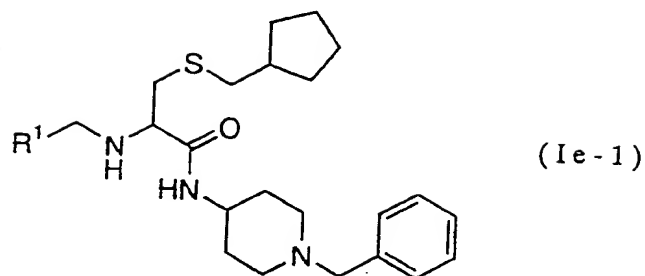
表 20



(Id-5)

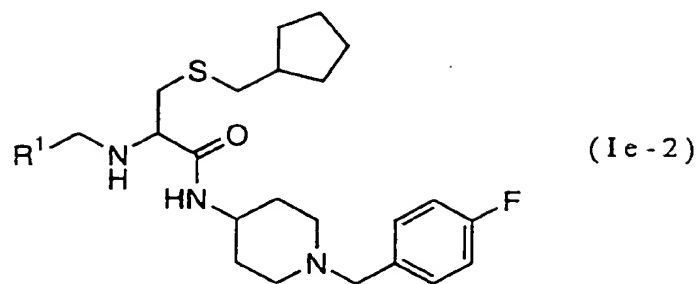
番号	R¹	番号	R¹	番号	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 2 1



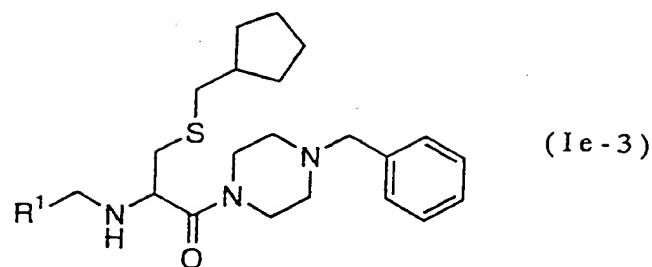
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 2 2



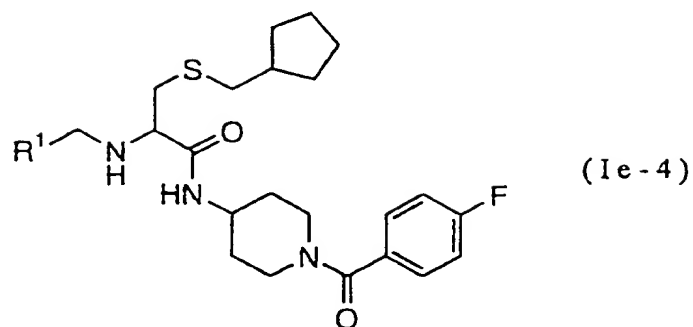
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 2 3



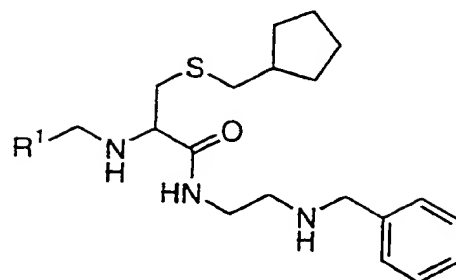
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 2 4



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 2 5

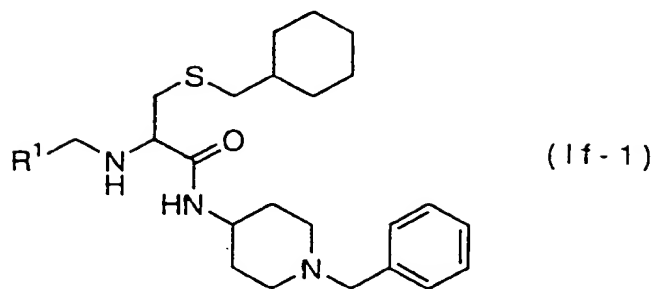


(Ie-5)

番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

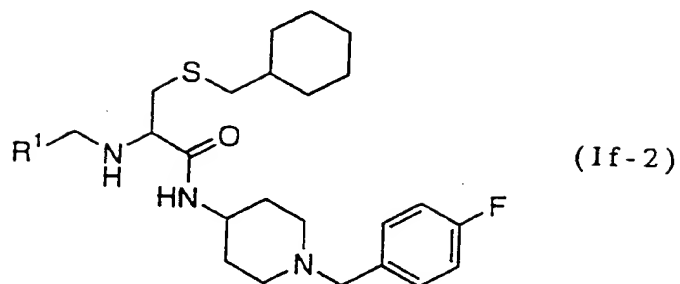


表 2 6



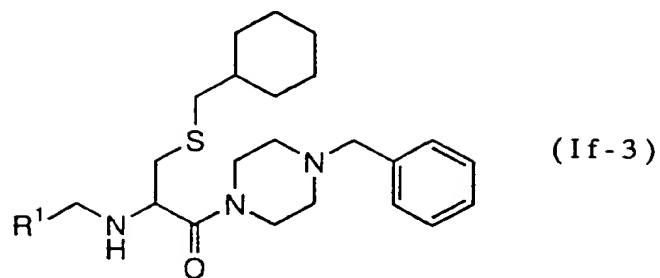
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 2 7



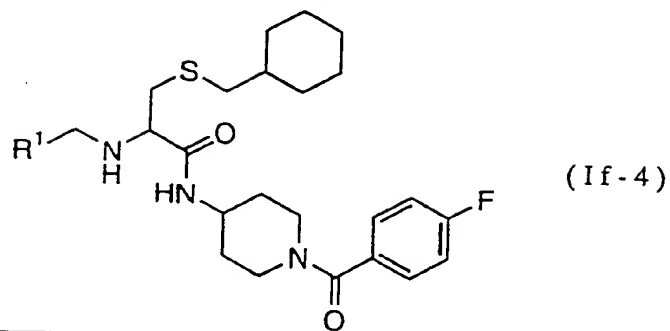
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 2 8



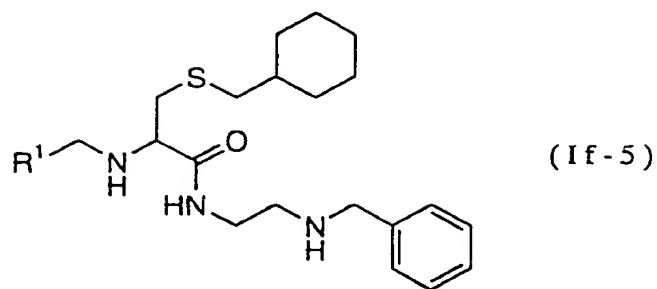
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 2 9



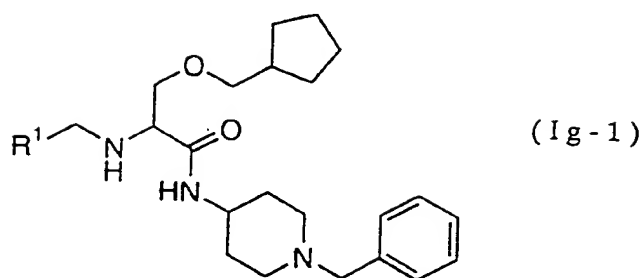
番号	R¹	番号	R¹	番号	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 3 0



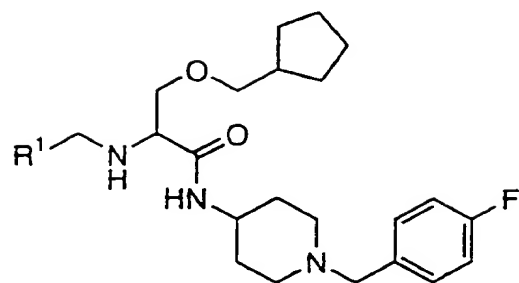
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 3 1



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

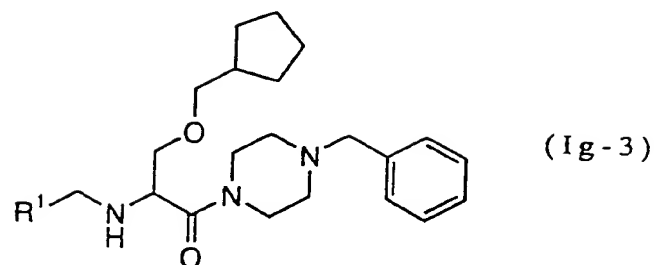
表 3 2



(Ig-2)

番号	R¹	番号	R¹	番号	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

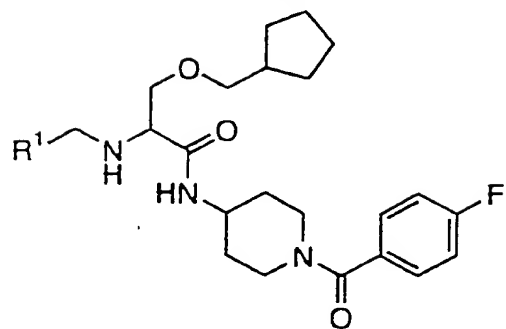
表 3 3



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	



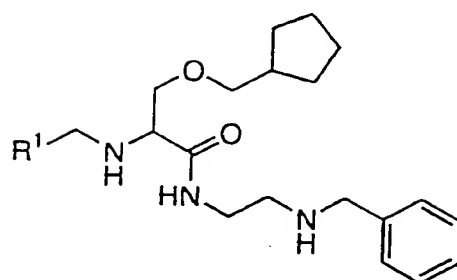
表 3 4



(I g - 4)

番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

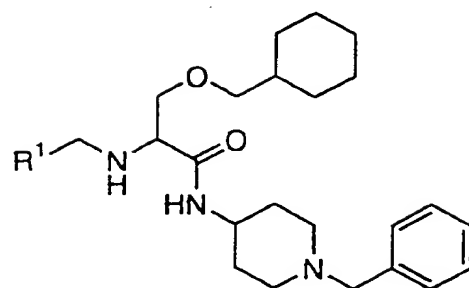
表 3 5



(Ig-5)

番号	R¹	番号	R¹	番号	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

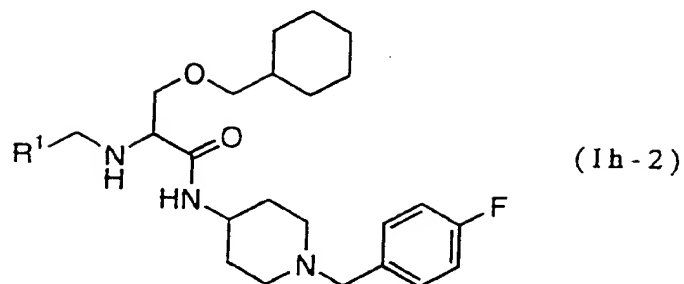
表 3 6



(Ih-1)

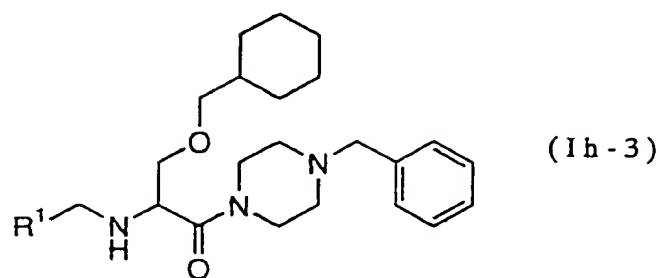
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 3 7



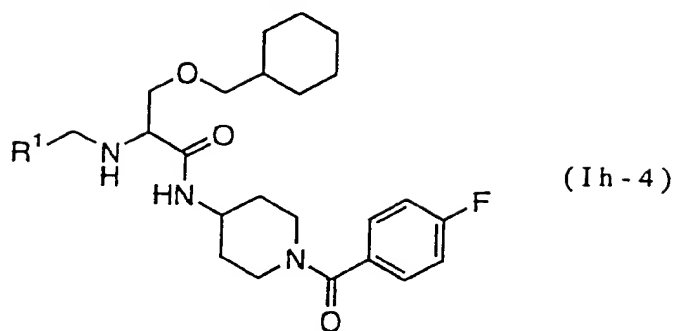
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 3 8



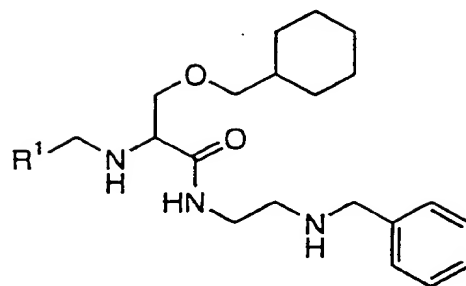
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 3 9



番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 4 0

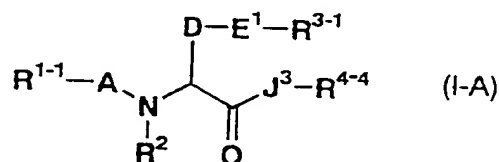


(1h-5)

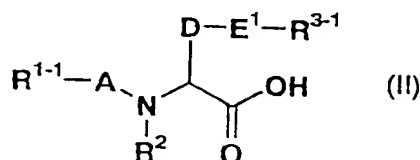
番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>	番号	R <sup>1</sup>
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

## [本発明化合物の製造方法]

(a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が  $-\text{COO}-$  基、 $-\text{OCO}-$  基、 $-\text{CONR}^8-$  基、 $-\text{NR}^9\text{CO}-$  基、 $-\text{O}-$  基、 $-\text{S}-$  基、または  $-\text{CO}-$  基である化合物、すなわち一般式 (I-A)

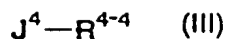


- 5
- (式中、 $\text{R}^{1-1}$  は  $\text{R}^1$  と同じ意味を表わすが、 $\text{R}^{1-1}$  によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $\text{R}^{3-1}$  は  $\text{R}^3$  と同じ意味を表わすが、 $\text{R}^{3-1}$  によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $\text{R}^{4-4}$  は  $\text{R}^4$  と同じ意味を表わすが、 $\text{R}^{4-4}$  によって表わされる基に含まれる  $-\text{COOH}$  基、水酸基
- 10 またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $\text{J}^3$  は  $\text{J}$  と同じ意味を表わすが、 $\text{J}^3$  によって表わされる基に含まれるアミノ基または水酸基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $\text{E}^1$  は  $-\text{COO}-$  基、 $-\text{OCO}-$  基、 $-\text{CONR}^8-$  基、 $-\text{NR}^9\text{CO}-$  基、 $-\text{O}-$  基、 $-\text{S}-$  基、
- 15 または  $-\text{CO}-$  基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される本発明化合物は、一般式 (II)

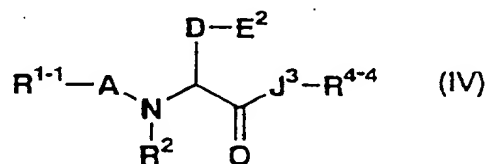


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)

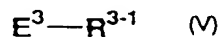




- (式中、 $J^4$ は-OH基、 $-NHR^{16}$ 基、 $-NHR^{17}$ 基、 $-NR^{21}-NHR^{20}$ 基、 $-NR^{23}-(C1\sim4\text{アルキレン})-NHR^{22}$ 基、 $-O-(C1\sim4\text{アルキレン})-NHR^{24}$ 基、 $-S-(C1\sim4\text{アルキレン})-NHR^{25}$ 基またはNH基を有するヘテロ環基（このヘテロ環基は前記の $R^{4-2}$ と $R^{16}$ 、 $L$ と $R^{16}$ 、 $R^{4-1}$ と $R^{17}$ 、 $R^{4-2}$ と $R^{17}$ 、 $L$ と $R^{17}$ がそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基と同じ意味を表わす。）を表わし（各基中すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $R^{4-4}$ は前記と同じ意味を表わす。）
- 10    5    10    15    20    25    30    35    40    45    50    55    60    65    70    75    80    85    90    95    100    105    110    115    120    125    130    135    140    145    150    155    160    165    170    175    180    185    190    195    200    205    210    215    220    225    230    235    240    245    250    255    260    265    270    275    280    285    290    295    300    305    310    315    320    325    330    335    340    345    350    355    360    365    370    375    380    385    390    395    400    405    410    415    420    425    430    435    440    445    450    455    460    465    470    475    480    485    490    495    500    505    510    515    520    525    530    535    540    545    550    555    560    565    570    575    580    585    590    595    600    605    610    615    620    625    630    635    640    645    650    655    660    665    670    675    680    685    690    695    700    705    710    715    720    725    730    735    740    745    750    755    760    765    770    775    780    785    790    795    800    805    810    815    820    825    830    835    840    845    850    855    860    865    870    875    880    885    890    895    900    905    910    915    920    925    930    935    940    945    950    955    960    965    970    975    980    985    990    995
- で示される化合物をアミド化またはエステル化反応に付すことにより、製造することができるか、または一般式 (IV)



- (式中、 $E^2$ は $-COOH$ 基、 $-NHR^9$ 基（基中、 $R^9$ は前記と同じ意味を表わす。）、または-OH基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、
- 15    20    25    30    35    40    45    50    55    60    65    70    75    80    85    90    95    100    105    110    115    120    125    130    135    140    145    150    155    160    165    170    175    180    185    190    195    200    205    210    215    220    225    230    235    240    245    250    255    260    265    270    275    280    285    290    295    300    305    310    315    320    325    330    335    340    345    350    355    360    365    370    375    380    385    390    395    400    405    410    415    420    425    430    435    440    445    450    455    460    465    470    475    480    485    490    495    500    505    510    515    520    525    530    535    540    545    550    555    560    565    570    575    580    585    590    595    600    605    610    615    620    625    630    635    640    645    650    655    660    665    670    675    680    685    690    695    700    705    710    715    720    725    730    735    740    745    750    755    760    765    770    775    780    785    790    795    800    805    810    815    820    825    830    835    840    845    850    855    860    865    870    875    880    885    890    895    900    905    910    915    920    925    930    935    940    945    950    955    960    965    970    975    980    985    990    995
- 一般式 (V)



- (式中、 $E^3$ は-OH基、 $-NHR^8$ 基（基中、 $R^8$ は前記と同じ意味を表わす。）、または $-COOH$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物をアミド化またはエステル化反応に付すことにより製造することができる。
- 20    25    30    35    40    45    50    55    60    65    70    75    80    85    90    95    100    105    110    115    120    125    130    135    140    145    150    155    160    165    170    175    180    185    190    195    200    205    210    215    220    225    230    235    240    245    250    255    260    265    270    275    280    285    290    295    300    305    310    315    320    325    330    335    340    345    350    355    360    365    370    375    380    385    390    395    400    405    410    415    420    425    430    435    440    445    450    455    460    465    470    475    480    485    490    495    500    505    510    515    520    525    530    535    540    545    550    555    560    565    570    575    580    585    590    595    600    605    610    615    620    625    630    635    640    645    650    655    660    665    670    675    680    685    690    695    700    705    710    715    720    725    730    735    740    745    750    755    760    765    770    775    780    785    790    795    800    805    810    815    820    825    830    835    840    845    850    855    860    865    870    875    880    885    890    895    900    905    910    915    920    925    930    935    940    945    950    955    960    965    970    975    980    985    990    995

前記アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

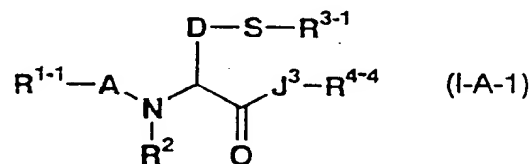
- 5 (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロリド、チオニルクロリド、クロロギ酸イソブチル等）と $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等）の存在下、アミン  
10 と有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。
- (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中  
15 または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等）の存在下、酸ハライド（ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、 $-20\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエー  
20 テル、テトラヒドロフラン等）中、相当するアミンと $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。
- (3) 縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、  
2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1, 1'-カルボニルジイミ  
25 ダゾール（CDI）等）を混合して用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、

ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で三級アミン  
(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジ  
ン等) を用いるか、または用いないで、縮合剤を用い、1-ヒドロキシベン  
ゾトリアゾール (H o B t) を用いるか用いないで、0 ~ 40℃で反応させ  
5 ることにより行なわれる。

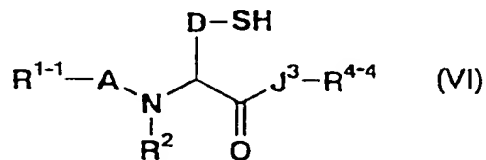
これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アル  
ゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

また、エステル化反応も上記アミド化反応と同様の方法により、行なうこ  
とができる。

10 また、一般式 (I-A) で示される化合物のうち、E<sup>1</sup>が-S-基で示され  
る化合物、すなわち一般式 (I-A-1)

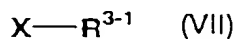


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
一般式 (VI)



15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (VII)

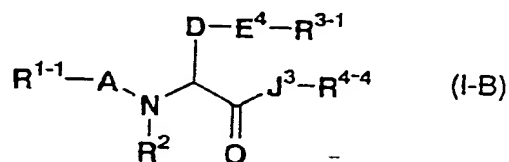


(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わ

す。)で示される化合物を反応させることにより、製造することもできる。

一般式 (VI) で示される化合物と一般式 (VII) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、アセトン等) 中、塩基 (炭酸カリウム等) 存在下、0 ~ 40℃で反応させることにより行なわれる。

(b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が -SO- 基、-SO<sub>2</sub>- 基である化合物、すなわち一般式 (I-B)



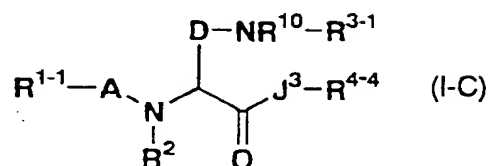
(式中、E<sup>4</sup>は-SO-基、または-SO<sub>2</sub>-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式 (I-A) で示される化合物のうち、E<sup>1</sup>が-S-基である化合物を酸化反応に付すことにより、製造することができる。

前記酸化反応は公知であり、スルフィド基をスルホキシド基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等) 中、1当量の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ素酸ナトリウム、過酸 (m-クロロ過安息香酸、過酢酸等) 等) の存在下、数分間、-78 ~ 0℃の温度で反応させることにより行なわれる。

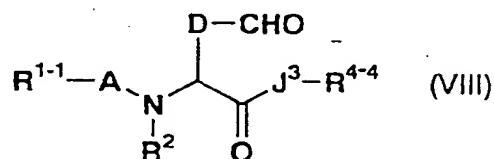
また、スルフィド基をスルホン基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等) 中で、過剰の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、過ホウ素酸ナトリウム、過硫酸水素カリウム、過酸 (m-クロロ過安息香酸、過酢酸等) 等) の存在下、数時間、-78 ~ 40℃の温度

で反応させることにより行なわれる。

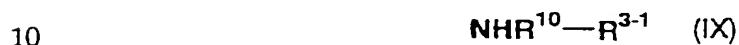
(c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が  $-NR^{10}-$  基である化合物、すなわち一般式 (I-C)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VIII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (IX)

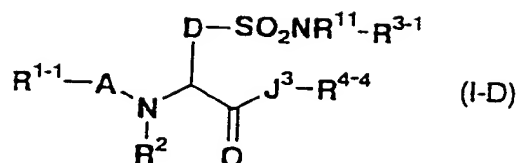


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

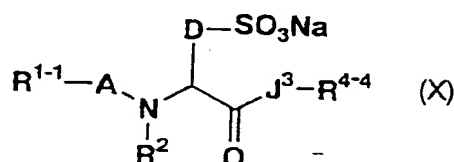
- 一般式 (VIII) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、一般式 (VIII) で示される化合物を有機溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、還元剤 (水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)、または必要に応じて pH 調節剤 (酢酸等) を用いて、反応温度  $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$  で一般式 (IX) で示される化合物と反応させることにより行なうことができる。
- 15

(d) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が  $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}-$  基であ

る化合物、すなわち一般式 (I-D)

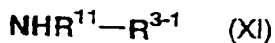


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、  
一般式 (X)



5

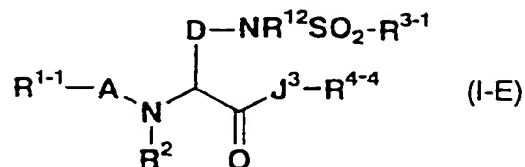
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (XI)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反  
10 応させることにより製造することができる。

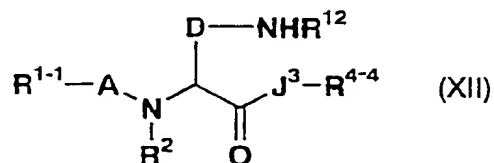
一般式 (X) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物との反応  
は公知であり、例えば、一般式 (X) で示される化合物を有機溶媒（クロロ  
ホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、塩  
基（トリフェニルホスフィン等）および酸ハライド（オキザリルクロリド、  
15 チオニルクロリド等）と  $-20^\circ\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、ついで、三級アミ  
ン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリ  
ジン等）の存在下、一般式 (XI) で示される化合物と有機溶媒（クロロホル  
ム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0 \sim$   
 $40^\circ\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。

(e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が  $-NR^{12}SO_2-R^{3-1}$  基である化合物、すなわち一般式 (I-E)

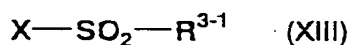


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、

5 一般式 (XII)



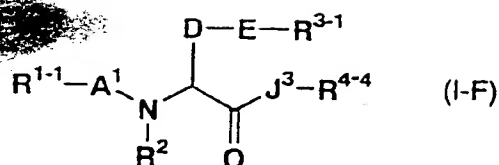
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
一般式 (XIII)



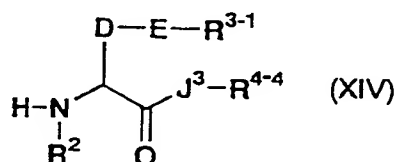
10 (式中、X はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより、製造することができる。

一般式 (XII) で示される化合物と一般式 (XIII) で示される化合物の反応は、例えば、一般式 (XII) で示される化合物を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)  
15 の存在下、反応温度  $0^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$  で、一般式 (XIII) で示される化合物と反応させることにより、行なうことができる。

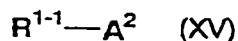
(f) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が  $-\text{CO}-$  基、または  $-\text{SO}_2-$  基である化合物、すなわち一般式 (I-F)



(式中、 $\text{A}^1$ は $-\text{CO}-$ 基または $-\text{SO}_2-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (XIV)



- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XV)



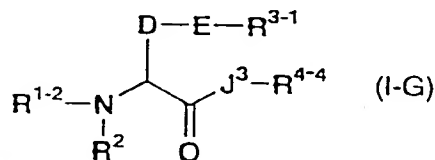
(式中、 $\text{A}^2$ は $-\text{COOH}$ 基または $-\text{SO}_3\text{H}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応またはスルホン

- 10 アミド化反応に付すことにより、製造することができる。

アミド化反応およびスルホンアミド化反応は前記と同様の方法で行なうことができる。

(g) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 $\text{A}$ が単結合を表わし、 $\text{R}^1$ がフェニル基、 $\text{C} 3 \sim 8$ シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された  $\text{C} 1$

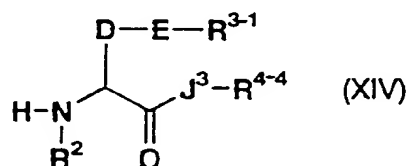
- 15  $\sim 4$ アルキル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-G)



( $\text{R}^{1-2}$ はフェニル基、 $\text{C} 3 \sim 8$ シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置



換されたC 1～4アルキル基（各環の置換基として、アミノ基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（XIV）



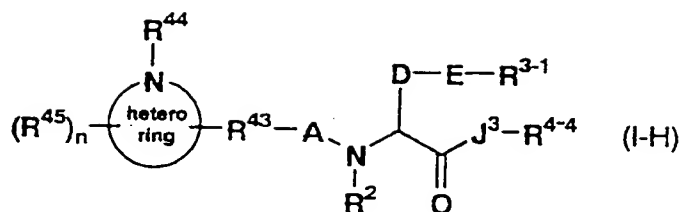
- 5 （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、一般式（XVI）



- 10 （式中、 $\text{R}^{1-3}$ はフェニル基、C 3～8シクロアルキル基、ヘテロ環基、またはフェニル基、C 3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC 1～3アルキル基（各環の置換基として、アミノ基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする）を表わす。）を反応させることにより、製造することができる。

この反応は、前記の一般式（VIII）で示される化合物と一般式（IX）で示される化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

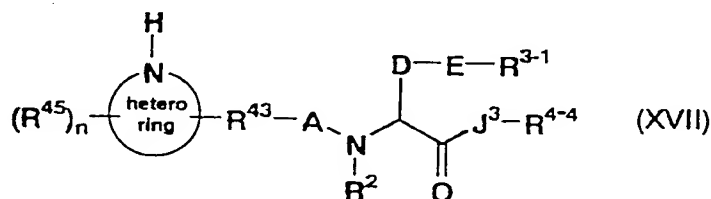
- 15 （h）一般式（I）で示される化合物のうち、 $\text{R}^1$ が少なくとも1個の窒素原子を含むヘテロ環基または少なくとも1個の窒素原子を含むヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、かつ当該ヘテロ環の置換基がC 2～5アシル基またはC 1～4アルコキシカルボニル基である化合物、すなわち一般式（I-H）



- (式中、 $R^{43}$ は単結合またはC 1～4アルキレン基を表わし、 $R^{44}$ はC 1～4アルコキシカルボニル基またはC 2～5アシル基を表わし、 $R^{45}$ はC 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、 $-SR^5$ 基、ハロゲン原子、ニトロ基または $-NR^6R^7$ 基を表わし、 $n$ は0～2を表わし、



- は $R^1$ 基中のヘテロ環基と同じ意味を表わすが、少なくとも1個の窒素原子を含むヘテロ環基を意味する。また、 $R^{45}$ で示される置換基にアミノ基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (XVII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XVIII)

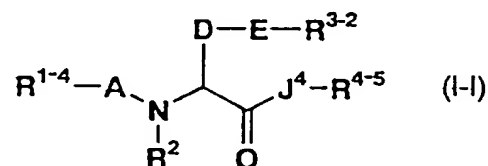


(式中、 $R^{44}$ は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反

応に付すことにより、製造することができる。

アミド化反応は前記と同様の方法で行なうことができる。

(i) 一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I-I)



- 5 (式中、 $\text{R}^{1-4}$ 、 $\text{R}^{3-2}$ 、 $\text{R}^{4-5}$ 、 $\text{J}^4$ はそれぞれ $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{J}$ と同じ意味を表わすが、それらのうち少なくとも1個の基が $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、前記一般式 (I-A)、一般式 (I-A-1)、  
10 一般式 (I-B)、一般式 (I-C)、一般式 (I-D)、一般式 (I-E)、  
一般式 (I-F)、一般式 (I-G) または一般式 (I-H) で示される化合物を、アルカリ加水分解における脱保護反応、酸条件下における脱保護反応および/または加水素分解反応に付すことにより製造することができる。

アルカリ加水分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて  $0 \sim 40^\circ\text{C}$  の温度で行なわれる。  
15

酸性条件下での脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中または無溶媒で、  
20 有機酸 (トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等)、または無機酸 (塩酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素酢酸等) 中、 $0 \sim 90^\circ\text{C}$  の温度で行なわれる。

加水素分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等）中、水素雰囲気下、触媒（パラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒、白金黒、ニッケル、ラネーニッケル等）を用いて、常圧または加圧下、0～80℃で反応させることにより行なわれる。

当業者には容易に理解できることであるが、カルボキシ基、水酸基の保護基としてはt-ブチル基、ベンジル基等が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。アミノ基の保護基としては、ベンジロキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。またこれらの保護基を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

一般式 (II)、一般式 (III)、一般式 (IV)、一般式 (V)、一般式 (VI)、一般式 (VII)、一般式 (VIII)、一般式 (IX)、一般式 (X)、一般式 (XI)、一般式 (XII)、一般式 (XIII)、一般式 (XIV)、一般式 (XV)、一般式 (XVI)、一般式 (XVII)、一般式 (XVIII) で示される化合物は、それ自体公知であるか、または公知の方法、または実施例に記載した方法により製造することができるが、特にこれらに限定されるものではない。

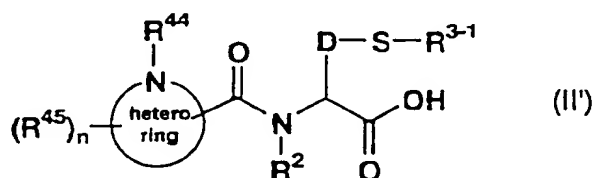
例えば、一般式 (X) で示される化合物は、Liebigs Ann. Chem, 776-783, 1979 記載の方法により、製造することができる。

例えば、一般式 (XII) で示される化合物は、J. Org. Chem., Vol. 44, No. 10, 1979 記載の方法により、製造することができる。

例えば、一般式 (XIV) で示される化合物のうち、E が -O- 基、-S- 基、-SO- 基、-SO<sub>2</sub>- 基である化合物、すなわち一般式 (XIV') で示される化合物、および一般式 (XVII) で示される化合物のうち、E が -O-

基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基である化合物、すなわち一般式 (XVII') で示される化合物は以下の反応工程式 1 および反応工程式 2 によって示される方法により、製造することができる。

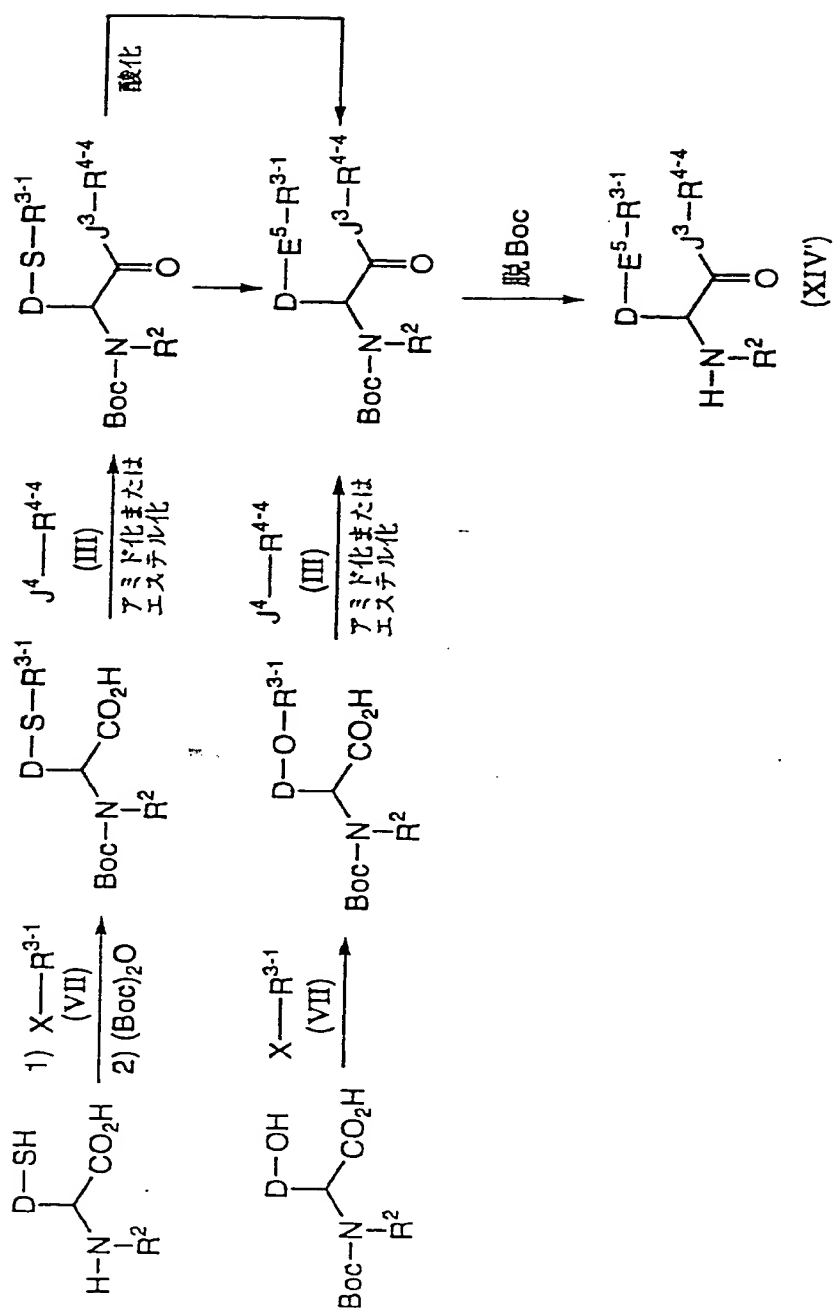
また、一般式 (II) で示される化合物のうち、一般式 (II') )



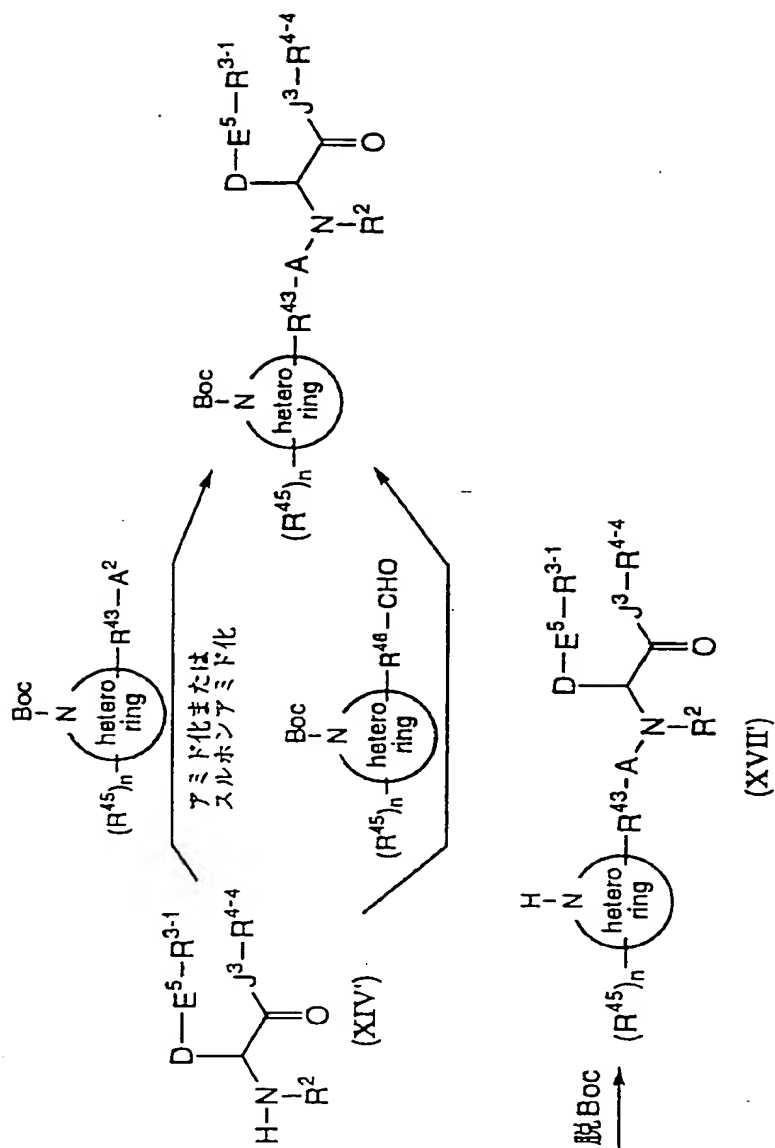
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は以下の反応工程式 3 によって示される方法によっても製造することができる。

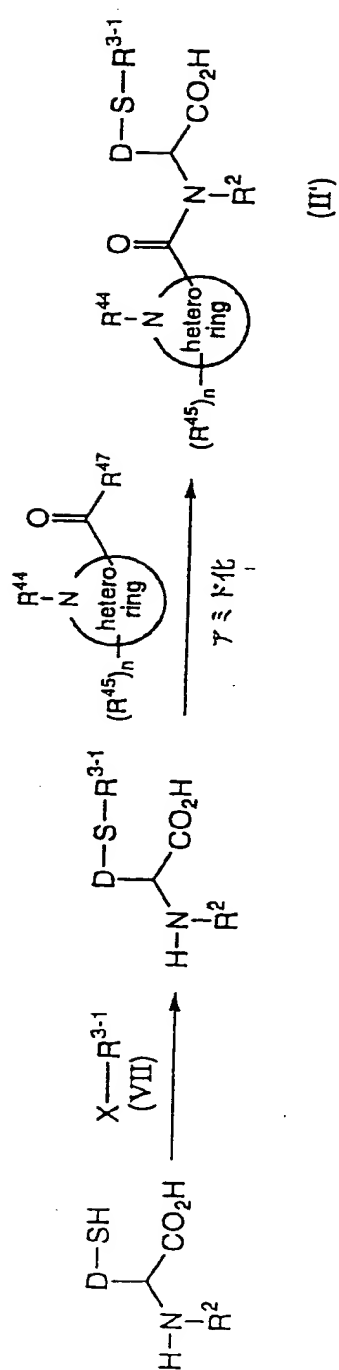
## 反応工程式 1



## 反応工程式 2



反応工程式 3





(各反応工程式中、 $E^5$ は $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、または $SO_2-$ 基を表わし、 $Boc$ は $t$ -ブトキシカルボニル基を表わし、 $(Boc)_2O$ はジ- $t$ -ブチルジカーボネートを表わし、 $R^{46}$ は単結合または $C1\sim3$ アルキレン基を表わし、 $R^{47}$ は水酸基または2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

前記反応工程式中の反応は公知の方法により行なわれる。前記反応工程式において、出発物質として用いる化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### [本発明化合物の薬理活性]

一般式(I)で示される本発明化合物がN型カルシウムチャネル阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

N型カルシウムチャネル阻害活性：

FEBS Lett., (1988) 235, 178-182 に記載の方法に準じて細胞を分化誘導し、蛍光試薬Fura-2-AM (最終濃度 $10\mu M$ ) を $37^\circ C$ で30分間負荷した後、 $25mM$  HEPESを含むクレブス緩衝液で置換し、細胞懸濁液とした。細胞懸濁液とニフェジピンおよび本発明化合物を含む溶液あるいは本発明化合物を含まない溶液を5分間インキュベーションした。ついで塩化カ

- リウム溶液（最終濃度 80 mM）を加えて細胞を脱分極させた後、励起波長 340 および 380 nm の UV を交互に照射した際の蛍光波長 500 nm の強度を、細胞内カルシウム測定装置（日本分光、CAF-110）を用いて測定した。細胞内へのカルシウム流入に対する本発明化合物（最終濃度 3  $\mu$ M）の
- 5 阻害効果はピーク時の蛍光強度比変化量（ $\Delta R$ ）から次式により算出した。

本発明化合物（3  $\mu$ M）カルシウム流入阻害効果（%）＝

（1－本発明化合物を含む溶液を添加した群の  $\Delta R$  の平均値／

本発明化合物を含まない溶液を添加した群の  $\Delta R$  の平均値） $\times 100$

- 10 結果を表 4 1 に示す。

表 4 1

実施例番号	カルシウム流入 阻害効果（%）
2	95

- また、Pflugers Archives, (1981) 391, 85-100 に記載されているパッチクランプ法を用いて、本発明化合物を測定した結果、本発明化合物は 10  $\mu$ M の濃度で、N 型カルシウムチャネルを通過するバリウムイオンの移動（カルシウム電流）を明らかに阻害した。なお、測定に用いた細胞は FEBS Lett., (1988) 235, 178-182 に準じて培養した。
- 15

#### [毒性]

- 本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために
- 20 十分安全であると考えられる。

## 産業上の利用の可能性

一般式（I）で示される本発明化合物は、N型カルシウムチャネルを阻害することで、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧、神経症、てんかん、喘息、頻尿等の予防および  
5 /または治療薬、または鎮痛剤として有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 mg から 1000 mg の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1 mg から 100 mg の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

15 もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

20 経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊

維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル  
5 ロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつ  
10 またはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液等)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶  
15 剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助  
20 剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)等)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

25 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、ス

プレー剤、坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

- スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。
- 5 プレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

#### 発明を実施するための最良の形態

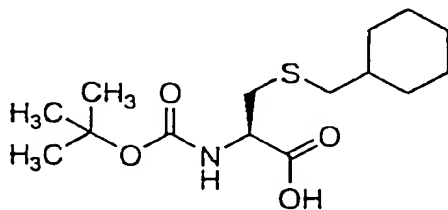
- 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれら
- 10 に限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示
- 15 している。

#### 参考例 1

(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパン酸



20

L-システイン (133mg) のエタノール (10ml) 溶液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.1ml)、(プロモメチル) シクロヘキサン (0.17

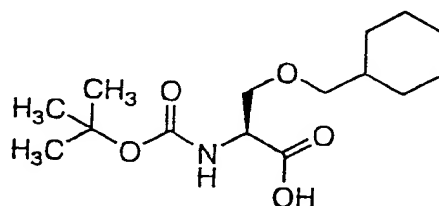
m l) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合溶液に 2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.6m l)、ジ-*t*-ブチルジカーボネート (0.28m l) を加え、1 時間攪拌した。エタノールを留去後、1 N-塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=19：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (135mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.21 (酢酸エチル：酢酸：水=9：1：1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.42-4.28 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J=14.2, 5.2Hz), 2.92 (1H, dd, J=14.2, 3.4Hz), 2.45 (2H, d, J=7.0Hz), 1.91-0.81 (20H, m)。

## 参考例 2

(2S) - 2 - *t*-ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメトキシプロパン酸



15

(2S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - *t*-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸 (10.11g) のジメチルホルムアミド (200ml、以下DMFと略す) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 3.95g) を加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合溶液に氷冷下で、(ブロモメチル) シクロヘキサン (9.0ml) を滴下し、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (910mg) を加え、室温で23時間攪拌した。さらに、反応混合溶液に (ブロモメチル) シクロヘキサン (2.1ml) を滴下後、4時間攪拌し、再度 (ブロモメチル)

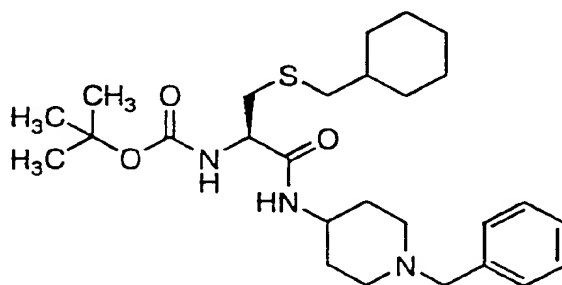
シクロヘキサン (2.1m l) を滴下後、室温で 2 5 時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮後、残留物を 1 N-塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 7 : 3) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.52 g) を得た。

T L C : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.59-5.40 (1H, m), 4.46-4.27 (1H, m), 3.89-3.76 (1H, m), 3.64 (1H, dd, J=9.4, 4.6Hz), 3.27 (2H, d, J=6.2Hz), 1.79-0.79 (20H, m)。

#### 10 実施例 1

(2 R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



参考例 1 で製造した化合物 (7 2 6 mg) および 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (0.47m l) の塩化メチレン (1 2 m l) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 (5 2 7 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4 2 1 mg) を順次加え、3 時間攪拌した。反応混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 3 : 9 7) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (1.05 g) を

得た。

TLC : R f 0.62 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

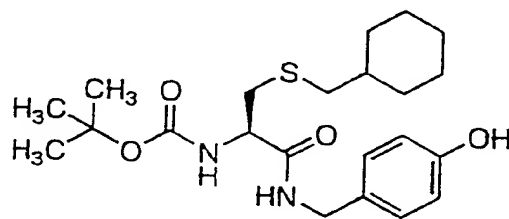
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-7.22 (m, 5H), 6.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.37 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.94 (dd, J=13.5, 5.4Hz, 1H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.47 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.43 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 8H), 1.58-1.38 (m, 13H), 1.30-1.05 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 2H)。

#### 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (30)

- 10 実施例 1 において、参考例 1 または参考例 2 で製造した化合物に、4-アミノ-1-ベンジルピペリジンまたはそれに相当するアミン誘導体を実施例 1 と同様の目的の操作で反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 1 (1)

- 15 (2R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



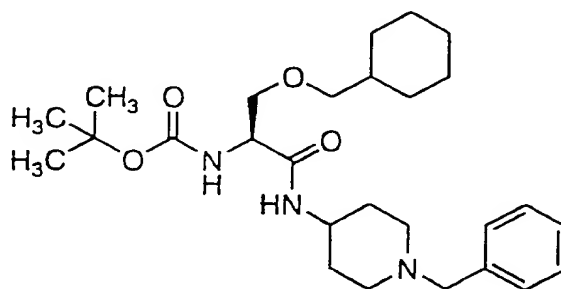
TLC : R f 0.52 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.13-7.06 (2H, m), 6.78-6.67 (3H, m), 6.20 (1H, s), 5.38 (1H, d, J=7.2Hz), 4.36 (2H, d, J=6.0Hz), 4.29-4.19 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J=14.0, 6.0Hz), 2.83 (1H, dd, J=14.0, 6.6Hz), 2.42 (2H, d, J=6.6Hz), 1.85-0.78 (20H, m)。



実施例 1 (2)

(2S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメトキシプロパンアミド



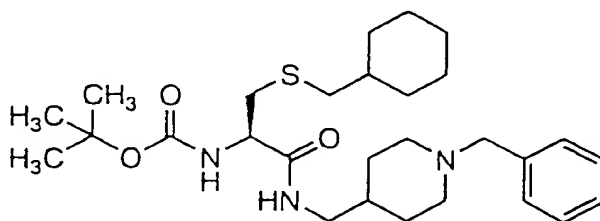
5 TLC : R f 0.23 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.37-7.23 (m, 5H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.26 (d, J=6Hz, 2H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 5H), 1.50-1.37 (m, 12H), 1.31-1.06 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

10

実施例 1 (3)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルメチル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



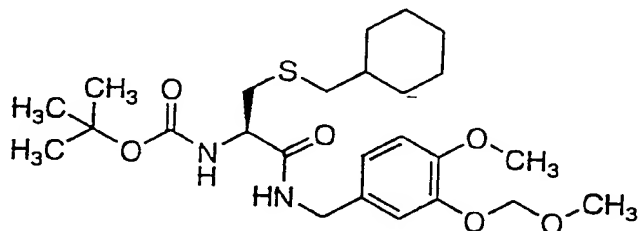
15 TLC : R f 0.41 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.20 (m, 5H), 6.47 (t, J=5.4Hz, 1H), 5.36 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.16 (dd, J=12.6, 7.5Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.95 (dd, J=14.1,

5.7Hz, 1H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.78 (dd, J=14.1, 7.2Hz, 1H), 2.47 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.42 (dd, J=12.6, 6.6Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 7H), 1.55-1.05 (m, 16H), 0.98-0.86 (m, 2H)。

#### 5 実施例 1 (4)

(2R) - N - (3 - メトキシメトキシ - 4 - メトキシベンジル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

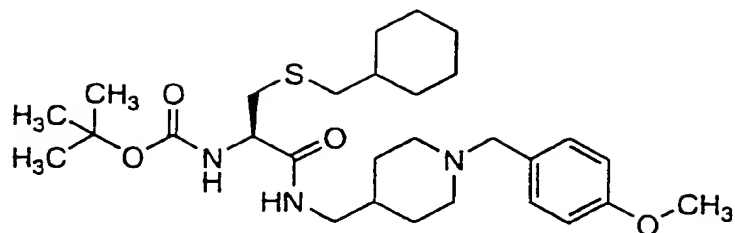


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.65 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.37 (d, J=6.6Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.38 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.98 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.82 (dd, J=13.8, 7.0Hz, 1H), 2.52-2.35 (m, 2H), 1.86-1.59 (m, 5H),  
15 1.53-1.36 (m, 10H), 1.34-0.80 (m, 5H)。

#### 実施例 1 (5)

(2R) - N - (1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルメチル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
20 プロパンアミド

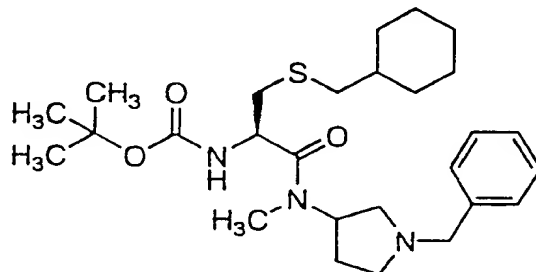


TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.25-7.19 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.48 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.35 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.00-2.72 (m, 4H), 2.44 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.04-0.79 (m, 27H)。

#### 実施例 1 (6)

(2R)-N-メチル-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



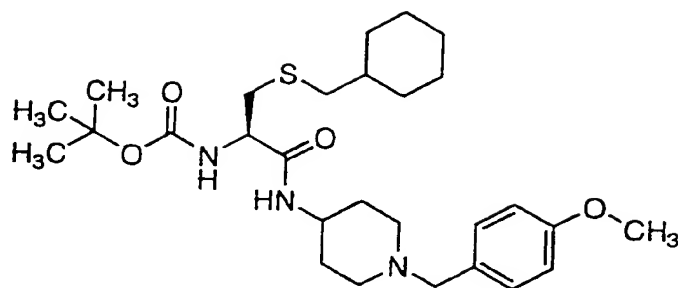
TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.33-7.20 (m, 5H), 5.17-4.68 (m, 2H), 3.73-3.49 (m, 2H), 3.16 and 2.91-2.03 (m, 12H), 1.98-1.59 (m, 6H), 1.48-0.80 (m, 15H)。

#### 実施例 1 (7)

(2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパ

ンアミド

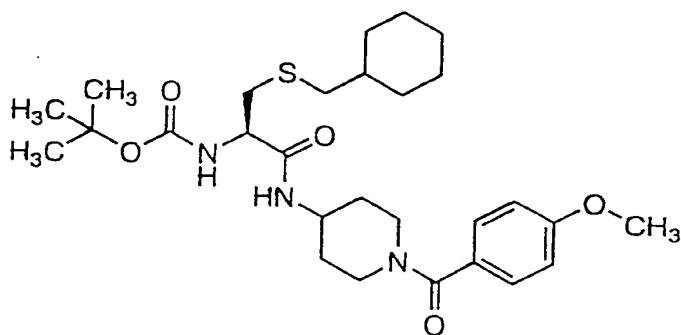


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.25-7.18 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.36 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.91-3.70 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.94 (dd, J=13.6, 5.2Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 3H), 2.45 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.85-0.81 (m, 24H)

#### 実施例 1 (8)

- 10 (2R) -N-(1-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



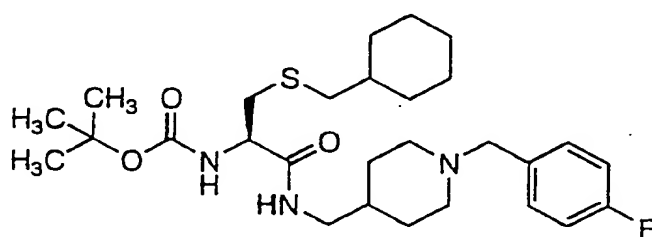
TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.33 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.45 (d, J=7.5Hz,

1H), 5.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.16 (dd, J=12.9, 7.2Hz), 4.09-3.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H),  
 3.14-3.04 (m, 2H), 2.95 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.47  
 (dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.43 (dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.85-1.78  
 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 13H), 1.30-1.06 (m, 3H), 1.00-0.85 (m,  
 5 2H)。

### 実施例 1 (9)

(2R) - N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イルメチ  
 ル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオ  
 10 プロパンアミド

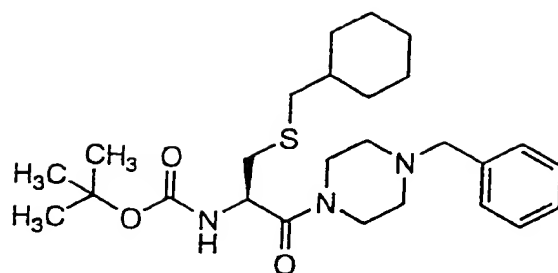


TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.31-7.20 (m, 2H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.48 (t, J=5.8Hz,  
 1H), 5.36 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.17 (td, J=7.0, 5.4Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.20-3.13 (m,  
 15 2H), 3.00-2.73 (m, 4H), 2.45 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.00-0.78 (m, 27H)。

### 実施例 1 (10)

N - ( (1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ベンジルピペ  
 ラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) カルバミド酸・t - ブチルエステル

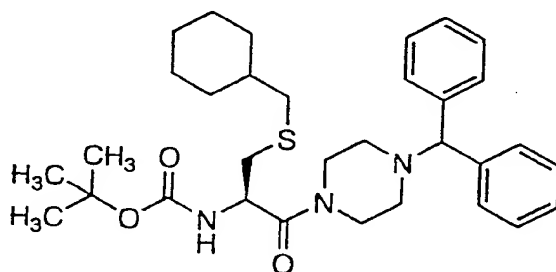


TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.34-7.22 (m, 5H), 4.70 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.74-3.44 (m, 6H), 2.83 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.63 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.57-2.41 (m, 6H),  
 5 1.86-1.64 (m, 5H), 1.50-1.36 (m, 10H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.01-0.87 (m, 2H)。

#### 実施例 1 (11)

N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチル  
 10 エステル

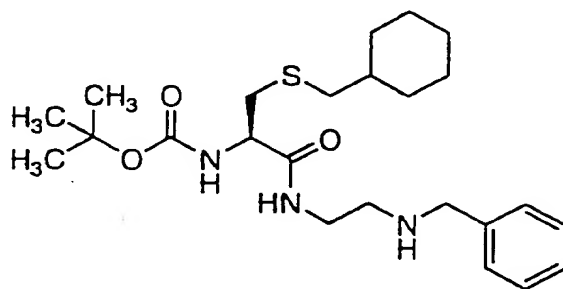


TLC : Rf 0.22 (酢酸エチル : クロロホルム = 1 : 3.9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.41 (d, J=7.5Hz, 4H), 7.28 (d, J=7.5Hz, 4H), 7.21-7.17 (m, 2H), 5.42 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.76-4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.69-3.50 (m, 4H),  
 15 2.81 (dd, J=14.4, 9.0Hz, 1H), 2.68 (dd, J=14.4, 6.9Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 6H), 1.86-1.57 (m, 5H), 1.49-1.34 (m, 10H), 1.30-1.05 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

実施例 1 (12)

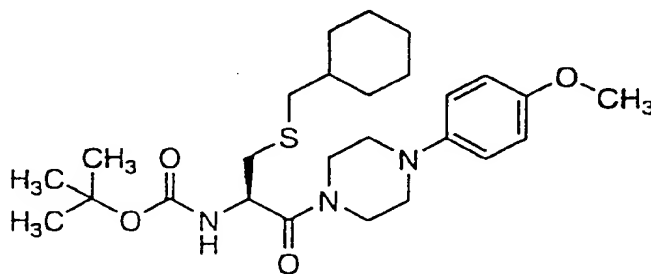
(2R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



- 5 TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-7.22 (m, 5H), 6.88-6.72 (br, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H),  
 3.79 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.94 (dd, J=13.6, 5.6Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 3H),  
 2.43 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 10H), 1.33-0.81 (m, 5H)。

10 実施例 1 (13)

N - ( (1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) カルバミド酸・t - ブチルエステル

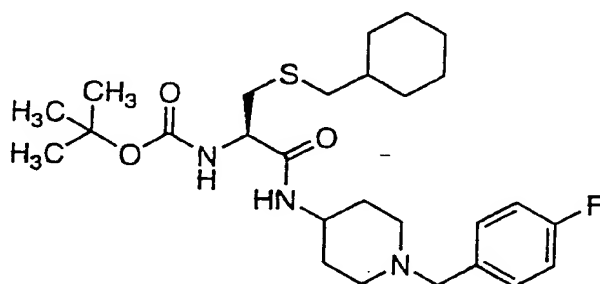


- 15 TLC : R f 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.92-6.83 (m, 4H), 5.43 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.82 (dd, J =

15.0, 7.5Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 7H), 3.15-3.04 (m, 4H), 2.87 (dd, J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.75 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.88-0.85 (m, 20H)。

#### 実施例 1 (14)

- 5 (2R) -N-(1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -  
2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパ  
ンアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

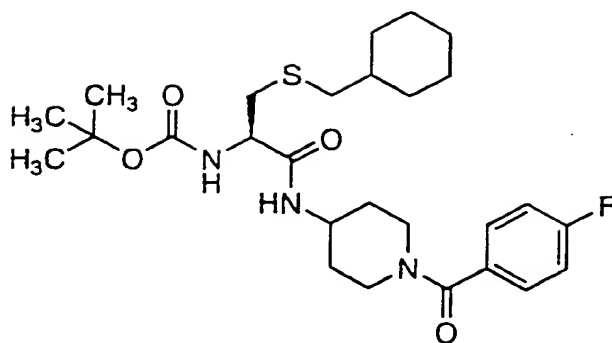
- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.23 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.37 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.14 (dd, J=12.9, 6.6Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.94 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.47 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.43 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 7H), 1.55-1.38 (m, 12H), 1.30-1.05 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 2H)。

15

#### 実施例 1 (15)

- (2R) -N-(1-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-4-イル)  
-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロ  
パンアミド



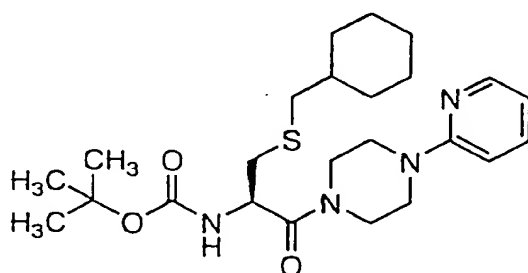


TLC : R f 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.44-7.37 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.46 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.35 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.52 (br.s, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H),  
 5 3.75 (br.s, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.95 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.08-1.60 (m, 7H), 1.54-1.06 (m, 15H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

#### 実施例 1 (16)

- 10 N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル



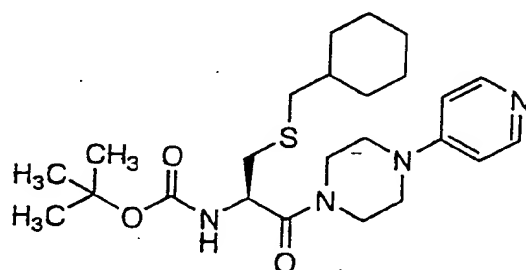
TLC : R f 0.73 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.23-8.20 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 2H), 5.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.82 (dd, J=14.6, 6.6Hz, 1H), 3.83-3.52 (m, 8H), 2.88 (dd,

$J=13.4, 7.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $2.75$  (dd,  $J=13.4, 5.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $2.44$  (d,  $J=6.8\text{Hz}, 2\text{H}$ ),  $1.89-0.80$  (m,  $20\text{H}$ ).

# 実施例 1 (17)

- 5 N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル

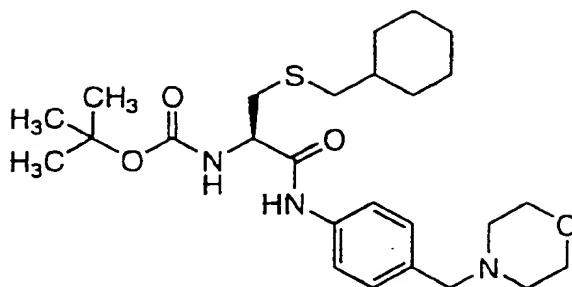


TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (メタノール:クロロホルム=1:9);

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.32 (dd,  $J=4.8, 1.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.67 (dd,  $J=4.8, 1.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.40 (d,  $J=9.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 4.86-4.74 (m,  $1\text{H}$ ), 3.86-3.75 (m,  $4\text{H}$ ), 3.50-3.30 (m,  $4\text{H}$ ), 2.87 (dd,  $J=13.6, 7.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.76 (dd,  $J=13.6, 5.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 2.44 (d,  $J=6.6\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 1.88-0.80 (m,  $20\text{H}$ ).

# 15 実施例 1 (18)

(2R)-N-(4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

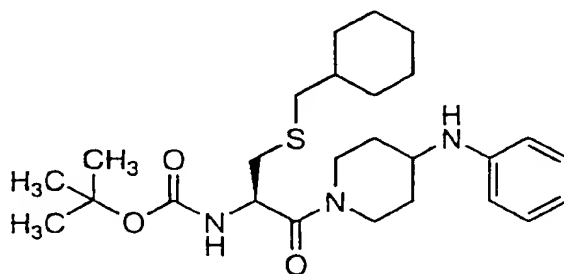


TLC : R f 0.40 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.40 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H),  
 5.47 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.04 (dd,  
 5 J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.88 (dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 2.48 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.44-2.39  
 (m, 4H), 1.86-1.60 (m, 5H), 1.53-1.38 (m, 10H), 1.29-1.04 (m, 3H), 0.99-0.85 (m,  
 2H)。

#### 実施例 1 (19)

- 10 N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-フェニルアミノ  
 ノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエ  
 ステル



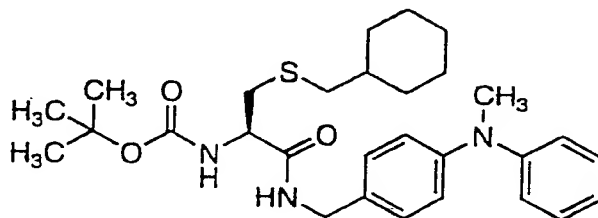
TLC : R f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.19 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.72 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.61 (d,  
 J=8.4Hz, 2H), 5.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.52-4.42 (br, 1H), 4.07-  
 3.95 (br, 1H), 3.66-3.44 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.75-2.69 (m,

1H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.87-1.07 (m, 20H), 0.99-0.86 (m, 2H)。

### 実施例 1 (20)

- (2R) - N - (4 - (N' - メチル - N' - フェニルアミノ) ベンジル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

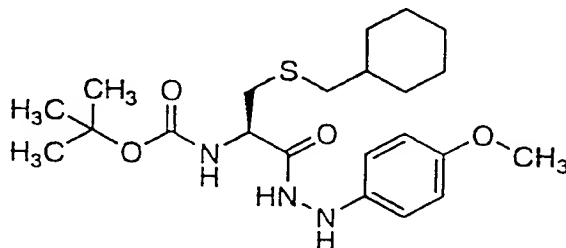


TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.31-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.04-6.93 (m, 5H),  
 10 6.64 (t, J=5.1Hz, 1H), 5.36 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.40 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.24 (dd, J=12.9,  
 6.6Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.99 (dd, J=14.1, 5.7Hz, 1H), 2.82 (dd, J=14.1, 6.9Hz, 1H),  
 2.46 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.41 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 1.85-0.83 (m, 20H)。

### 実施例 1 (21)

- 15 (2R) - N - ( (4 - メトキシフェニル) アミノ ) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



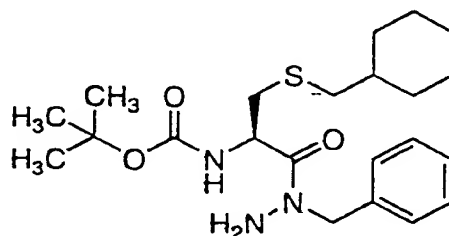
TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.22 (s, 1H), 6.86-6.76 (m, 4H), 6.05-5.90 (b, 1H), 5.36 (d, J=8Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.95 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.84 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.45 (d, J=8Hz, 2H), 1.85-1.55 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 10H), 1.32-1.03 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

5

### 実施例 1 (22)

(2R) -N-アミノ-N-ベンジル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



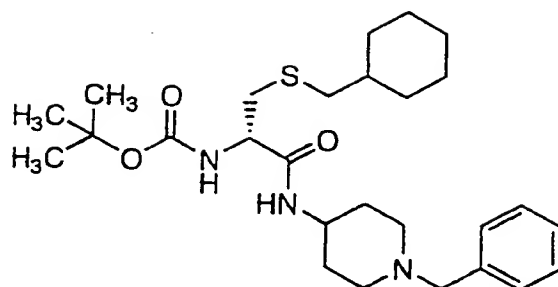
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 5H), 5.32-5.22 (d, J=8Hz, 1H), 5.00-4.75 (b, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.91 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.78 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 1.85-1.55 (m, 5H), 1.50-1.35 (m, 10H), 1.35-1.04 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

15

### 実施例 1 (23)

(2S) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

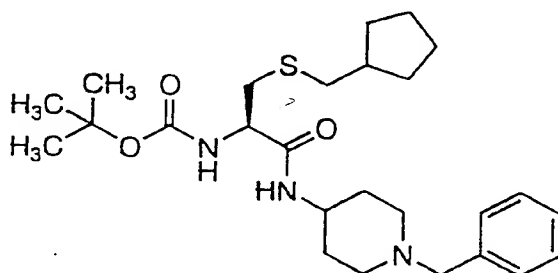


TLC : R f 0.40 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-7.20 (m, 5H), 6.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.37 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.94 (dd, J=13.6, 5.6Hz, 1H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.45 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.95-0.79 (m, 24H).

#### 実施例 1 (24)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - ブトキシ  
カルボニルアミノ - 3 - シクロペンチルメチルチオプロパンアミド

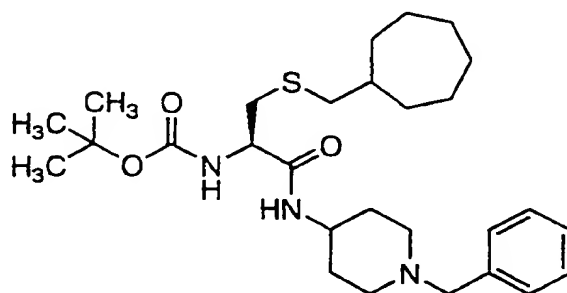


TLC : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.20 (m, 5H), 6.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.37 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.96 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.57 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.21-1.68 (m, 7H), 1.66-1.40 (m, 15H), 1.28-1.13 (m, 2H).

実施例 1 (25)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘプチルメチルチオプロパンアミド

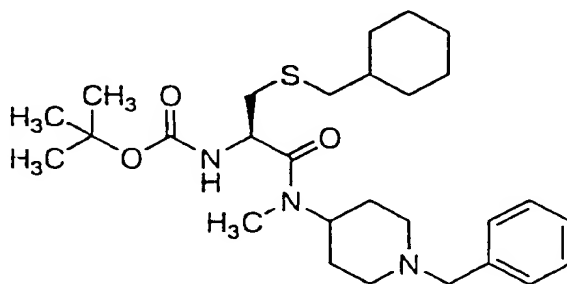


- 5     TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;  
       NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.20 (m, 5H), 6.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.36 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.89-3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.94 (dd, J=13.4, 5.4Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 3H), 2.48 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.92-1.13 (m, 26H).

10

実施例 1 (26)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



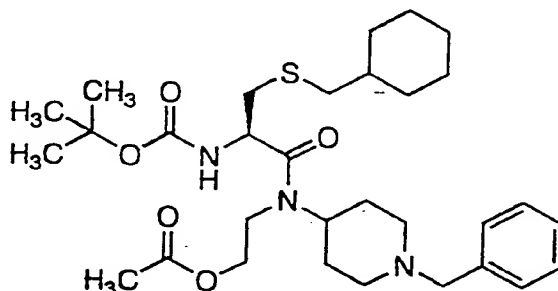
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.36-7.20 (m, 5H), 5.39 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.51-4.40 and 3.87-3.73 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.04-2.66 (m, 7H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.16-0.84 (m, 26H).

5 実施例 1 (27)

(2R) -N-(2-アセトキシエチル) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド



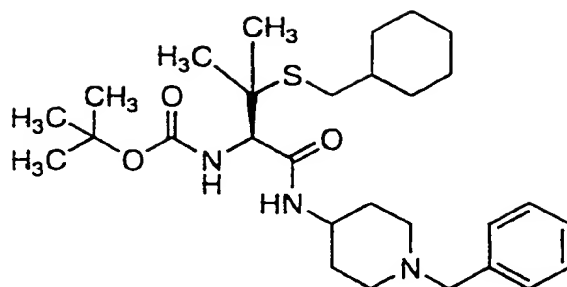
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.38-7.20 (m, 5H), 5.36-5.26 (m, 1H), 4.38-4.09 (m, 2H), 3.87-3.24 (m, 5H), 3.06-2.65 (m, 4H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.16-0.80 (m, 29H).

実施例 1 (28)

15 (2R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオ-3-メチルブタンアミド



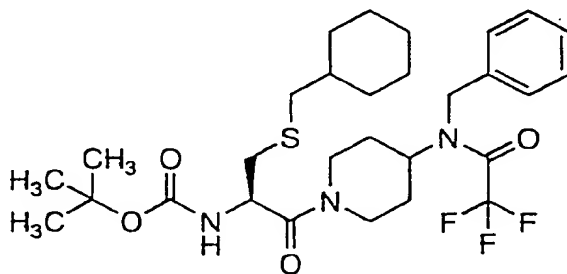


TLC : R f 0.34 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.38-7.20 (m, 5H), 6.65-6.55 (m, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H),  
 4.14-4.04 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.49 (d,  
 5 J=7Hz, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.98-1.60 (m, 7H), 1.60-1.33 (m, 15H), 1.33-1.10 (m,  
 6H), 1.05-0.88 (m, 2H)。

#### 実施例 1 (29)

N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(N'-ベン  
 10 ジル-N'-トリフルオロアセチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニ  
 ル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル

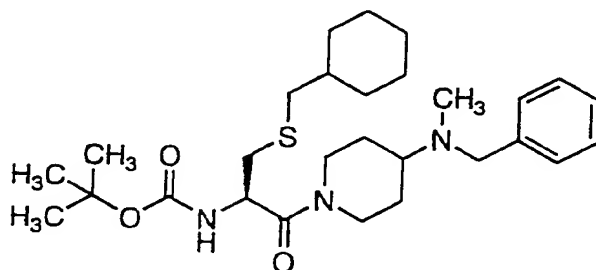


TLC : R f 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.41-7.11 (m, 6H), 5.39-5.23 (m, 1H), 4.84-4.48 (m, 4H),  
 15 4.34-3.93 (m, 2H), 3.21-2.23 (m, 6H), 1.98-0.75 (m, 23H)。

#### 実施例 1 (30)

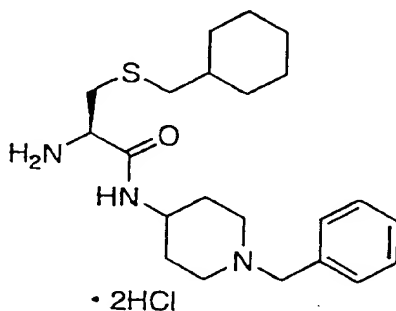
N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(N'-ベンジル-N'-メチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル



- 5 TLC: Rf 0.26 (メタノール:クロロホルム=1:49);  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40-7.20 (m, 5H), 5.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.86-4.56 (m, 2H), 4.16-3.99 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.16-2.40 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 2.00-0.80 (m, 24H).

#### 10 参考例 3

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-アミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド・2塩酸塩

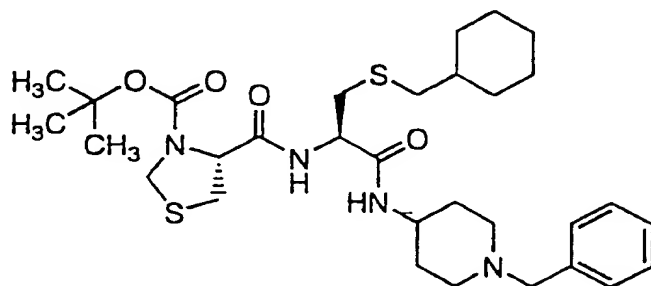


- 実施例 1 で製造した化合物 (933mg) のジオキササン (2ml) 溶液に  
 15 4N-塩酸-ジオキササン (10ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、粗製の標題化合物 (916mg) を得た。この化合物

は精製することなく次の反応に用いた。

## 実施例 2

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシ  
 5 ルメチルチオ-2-( (4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン  
 -4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



参考例 3 で製造した化合物 (916 mg) および (4R)-3-t-ブト  
 キシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸 (0.30 ml) の塩化メチ  
 10 レン (11 ml) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ  
 プロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 (495 mg) および 1-ヒドロキシ  
 ベンゾトリアゾール (396 mg) を順次加え、3 時間攪拌した。反応混合  
 溶液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、  
 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロ  
 15 マトグラフィー (メタノール：クロロホルム=3：97) で精製し、下記物  
 性値を有する本発明化合物 (1.17 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (メタノール：クロロホルム=1：9) ;

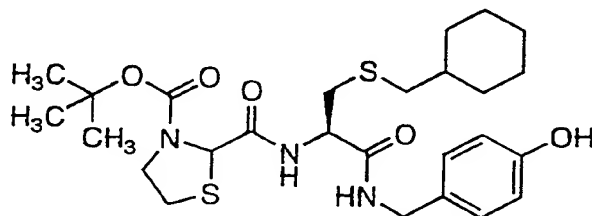
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-7.21 (5H, m), 7.15 (1H, d, J=6.6 Hz), 6.77 (1H, br.s),  
 4.67-4.40 (4H, m), 3.81-3.69 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.35-3.12 (3H, m), 2.82-2.69 (3H,  
 20 m), 2.49-2.37 (2H, m), 2.16-2.09 (2H, m), 1.93-1.36 (19H, m), 1.30-1.05 (3H, m),  
 0.96-0.85 (2H, m)。

実施例 3 ～ 実施例 3 (36)

- 実施例 1 ～ 実施例 1 (30) で製造した化合物を、参考例 3 → 実施例 2 (実施例 2 においては、(4R) - 3 - t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸または相当する誘導体を用いた) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。なお、実施例 3 (36) の化合物を製造するにおいて、(+)-3 - t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボン酸を用いた。

実施例 3

- 10 (2R) - N - (4-ヒドロキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS) - 3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



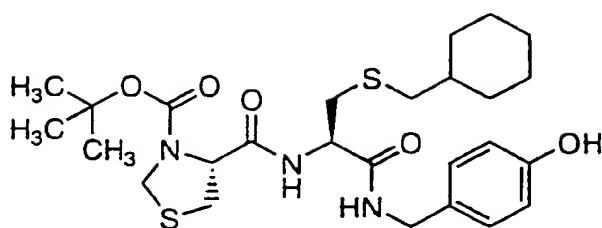
TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.12 (2H, d, J=8.4Hz), 6.71 (2H, d, J=8.4Hz), 5.22 (1H, br.s), 4.53-4.44 (1H, m), 4.34 (1H, d, J=14.8Hz), 4.23 (1H, d, J=14.8Hz), 3.98-3.86 (1H, m), 3.77-3.64 (1H, m), 3.34-2.69 (4H, m), 2.42 (2H, d, J=7.0Hz), 1.90-0.83 (20H, m)。

20 実施例 3 (1)

(2R) - N - (4-ヒドロキシベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R) - 3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イル

カルボニルアミノ) プロパンアミド

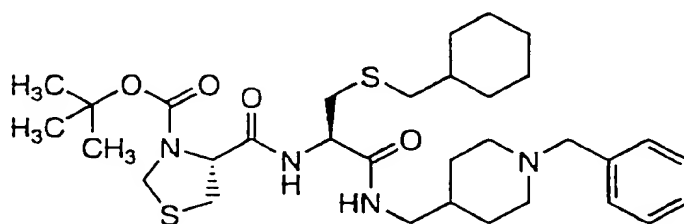


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.12 (2H, d, J=8.4Hz), 6.74-6.68 (2H, m), 4.65-4.44 (4H, m), 4.31 (1H, d, J=14.8Hz), 4.23 (1H, d, J=14.8Hz), 3.35 (1H, dd, J=12.2, 7.4Hz), 3.12 (1H, dd, J=12.2, 4.8Hz), 2.99-2.68 (2H, m), 2.41 (2H, d, J=7.0Hz), 1.88-0.81 (20H, m).

### 実施例 3 (2)

- 10 (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルメチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

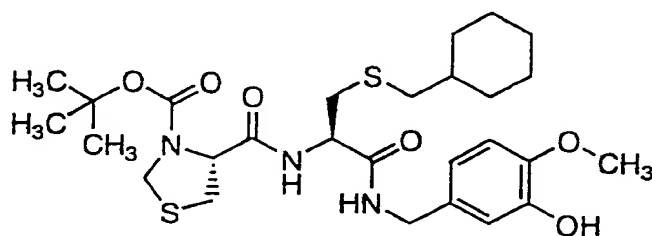


TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.20 (5H, m), 7.11 (1H, d, J=8.1Hz), 6.96 (1H, br.s), 4.65-4.44 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.30-3.20 (4H, m), 3.08-2.93 (1H, m), 2.91-2.81 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.49-2.32 (2H, m), 1.98-1.88 (2H, m), 1.84-1.04 (23H, m), 0.98-0.82 (2H, m).

実施例 3 (3)

(2R) -N- (3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ((4R) -3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



5

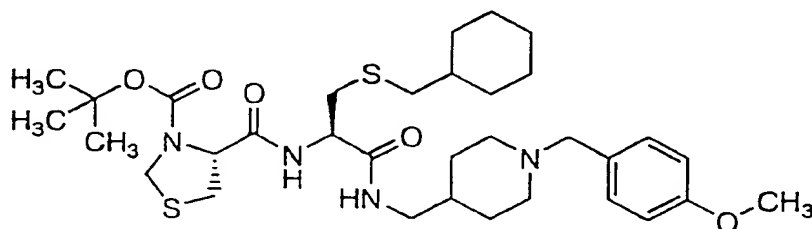
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 6.86-6.70 (3H, m), 4.65-4.45 (4H, m), 4.25 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.35 (1H, dd, J=7.2, 12.0Hz), 3.12 (1H, dd, J=4.8, 12.0Hz), 3.03-2.67 (2H, br), 2.41 (2H, d, J=7.0Hz), 1.84-1.58 (5H, m), 1.53-1.34 (10H, m), 1.32-0.83 (5H, m).

10

実施例 3 (4)

(2R) -N- (1- (4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イルメチル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ((4R) -3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



15

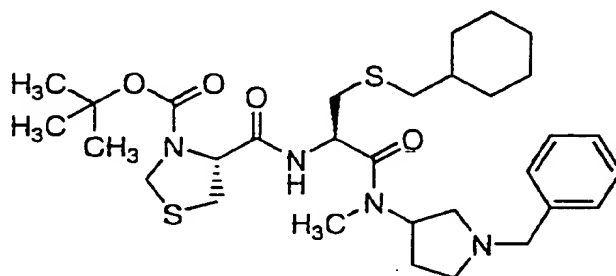
TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.22 (2H, d, J=8.7Hz), 7.11 (1H, d, J=8.1Hz), 6.97 (1H, br.s), 6.87-6.82 (2H, m), 4.65-4.45 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.30-3.21 (4H,

m), 3.04-2.86 (3H, m), 2.74 (1H, dd,  $J=13.8, 6.3\text{Hz}$ ), 2.48-2.34 (2H, m), 1.98-0.82 (27H, m)。

### 実施例 3 (5)

- 5 (2R) -N-メチル-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

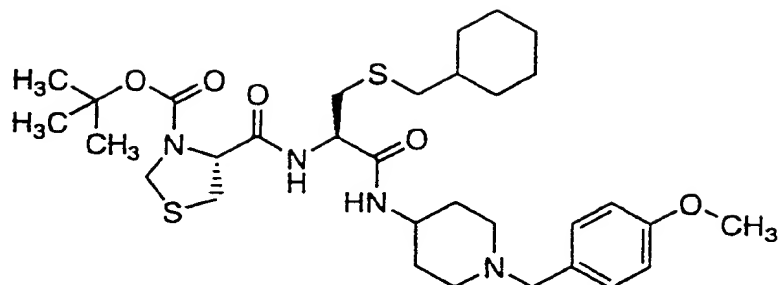


TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (塩化メチレン:メタノール=19:1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5H), 7.19-6.79 (br, 1H), 5.24-4.97 (br, 1.5H), 4.83-4.52 (br, 2.5H), 4.38 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.50 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 3.37-3.16 (m, 3.5H), 2.96-2.11 (m, 10.5H), 1.93-1.64 (m, 6H), 1.48-1.33 (m, 10H), 1.28-0.81 (m, 5H)。

### 15 実施例 3 (6)

(2R) -N-(1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

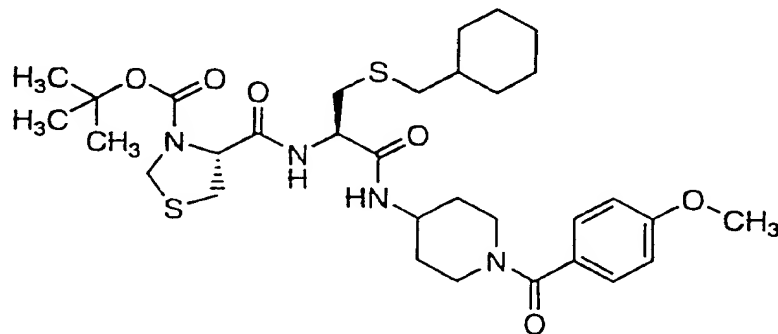


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.14 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.72 (br.s, 1H), 4.66-4.43 (m, 4H), 3.81-3.67 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.35-3.14 (m, 3H), 2.81-2.69 (m, 3H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.94- 1.35 (m, 19H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

### 実施例 3 (7)

(2R) - N - (1 - (4 - メトキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (酢酸エチル) ;

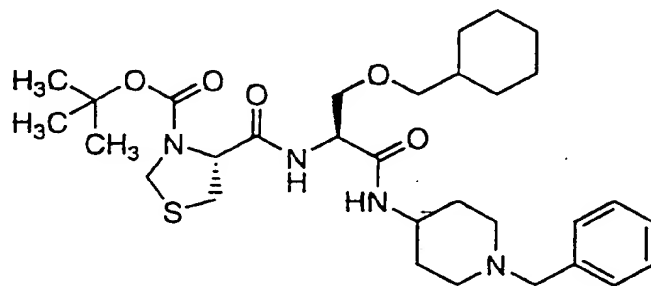
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.12 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.04 (br.s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.64-4.48 (m, 4H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.83 (m, 3H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.75 (dd, J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.06-1.35



(m, 21H), 1.31-1.06 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

### 実施例 3 (8)

(2S) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシル  
 5 ルメトキシ-2-( (4R) -3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-  
 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

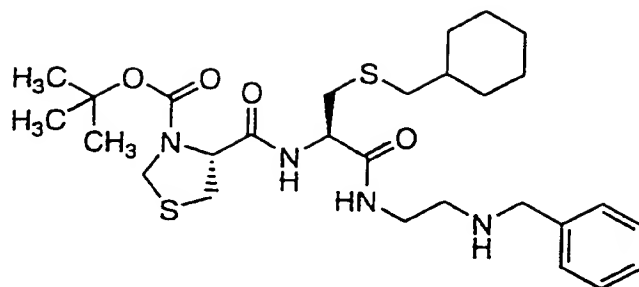


TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.20 (m, 5H), 6.99 (d, J=7Hz, 1H), 6.83-6.65 (m, 1H),  
 10 4.67-4.54 (m, 2H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.02-3.87 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.54-  
 3.40 (m, 3H), 3.33-3.15 (m, 4H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.94-1.80 (m,  
 2H), 1.78-1.62 (m, 5H), 1.62-1.40 (m, 12H), 1.31-1.06 (m, 3H), 1.00-0.82 (m, 2H)。

### 実施例 3 (9)

15 (2R) -N-(2-ベンジルアミノエチル) -3-シクロヘキシルメチル  
 チオ-2-( (4R) -3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イ  
 ルカルボニルアミノ) プロパンアミド

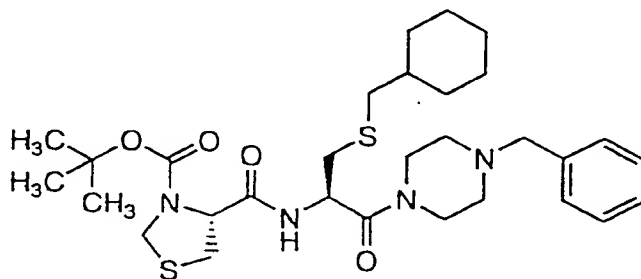


TLC : Rf 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.36-7.21 (m, 5H), 4.62 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.61-4.54 (br, 1H), 4.45 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.42 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.48-3.27 (m, 3H),  
 5 3.13 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.96-2.75 (br, 2H), 2.74 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.42 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.57-1.34 (m, 10H), 1.32-1.08 (m, 3H), 0.99-0.86 (m, 2H).

### 実施例 3 (10)

- 10 (4R) -N- ( (1R) -2-シクロヘキシルメチルチオ-1- (4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル) エチル) -3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド



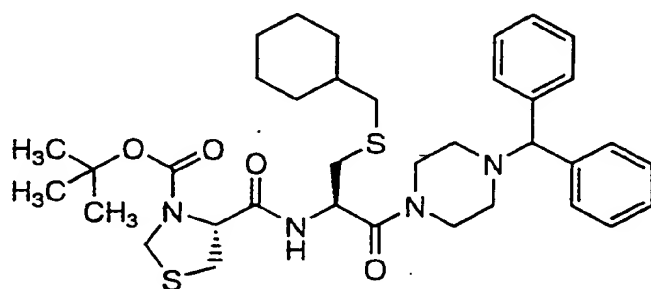
TLC : Rf 0.40 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5H), 4.99 (t, J=6.9Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 2H), 4.46 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.72-3.43 (m, 6H), 3.41-3.29 (br, 1H), 3.10 (dd, J=12.0, 4.5Hz, 1H), 2.92 (dd, J=13.5, 7.5Hz, 1H), 2.68 (dd, J=13.5, 6.3Hz, 1H), 2.52-2.42

(m, 6H), 1.85-1.63 (m, 5H), 1.52-1.36 (m, 10H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.03-0.87 (m, 2H)。

### 実施例 3 (11)

- 5 (4R) - N - ( (1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

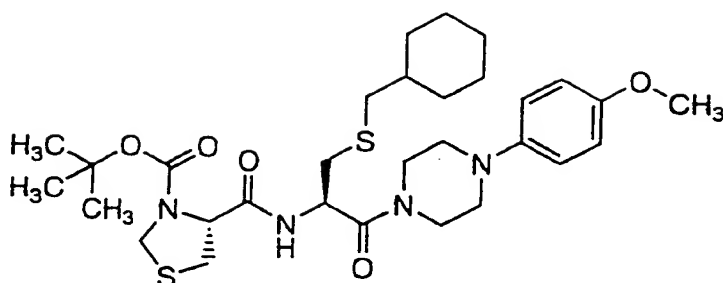


TLC : Rf 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.48-6.90 (m, 11H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.84-4.55 (m, 2H), 4.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.77-3.52 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.85 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.70 (dd, J=13.5, 5.4Hz, 1H), 2.45-2.34 (m, 6H), 1.84-1.32 (m, 15H), 1.29-1.04 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。

### 15 実施例 3 (12)

(4R) - N - ( (1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (4 - メトキシフェニル)ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

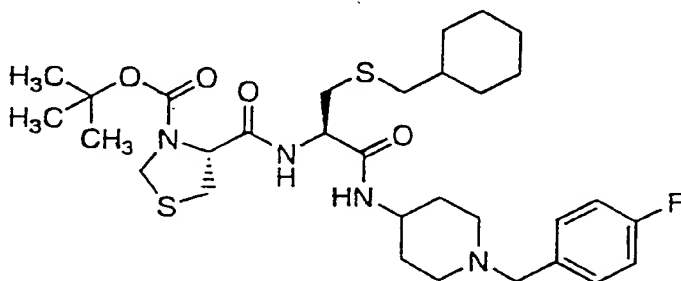


TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.15 (br.s, 1H), 6.92-6.83 (m, 4H), 5.13-5.07 (m, 1H),  
 4.72-4.66 (m, 2H), 4.40 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 7H), 3.37 (dd, J=11.4,  
 5 2.7Hz, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 4H), 2.90 (dd, J=13.5, 7.2Hz, 1H),  
 2.76 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.86-1.59 (m, 5H), 1.54-1.36  
 (m, 10H), 1.29-1.05 (m, 3H), 0.98-0.85 (m, 2H)。

### 実施例 3 (13)

- 10 (2R) -N-(1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -  
 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-tert-ブトキシカルボ  
 ニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



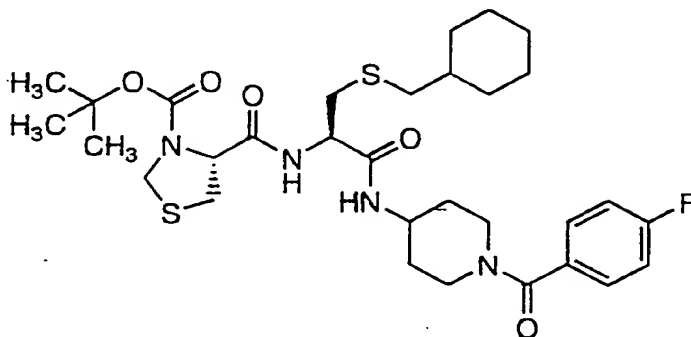
TLC : Rf 0.56 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.32-7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.02-6.95 (m,  
 2H), 6.79 (br.s, 1H), 4.67-4.40 (m, 4H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.35-3.16  
 (m, 3H), 2.79-2.69 (m, 3H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.16- 2.06 (m, 2H), 1.93-1.36 (m,

19H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。

### 実施例 3 (14)

- (2R) - N - (1 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル)  
5 - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - t - ブトキシカル  
ボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

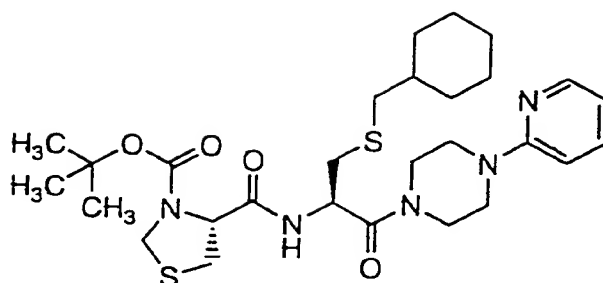


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 4H), 4.63-4.48 (m, 5H),  
10 4.07-3.94 (m, 1H), 3.73 (br.s, 1H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.07 (br.s, 2H), 2.75 (dd,  
J=14.1, 6.0Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.05-1.36 (m, 19H), 1.32-1.05 (m, 3H), 0.98-  
0.82 (m, 2H)。

### 実施例 3 (15)

- 15 (4R) - N - ((1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (ピ  
ペラジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t -  
ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

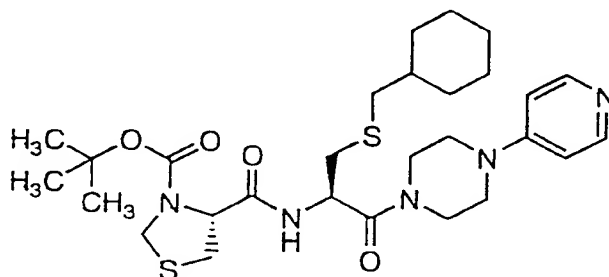


TLC : R f 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.22-8.19 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.26 (br.s, 1H),  
6.70-6.65 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.86-4.50 (m, 2H), 4.40 (d, J=9.3Hz, 1H),  
5 3.84-3.54 (m, 8H), 3.38 (dd, J=11.7, 2.7Hz, 1H), 3.26- 3.16 (m, 1H), 2.91 (dd,  
J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.77 (dd, J=13.5, 5.7Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.85-1.58  
(m, 5H), 1.54-1.35 (m, 10H), 1.28-1.05 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

### 実施例 3 (16)

10 (4R) - N - ( (1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (ピ  
リジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t -  
ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド



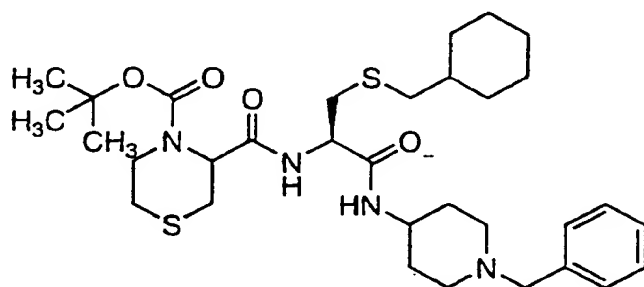
TLC : R f 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.33-8.31 (m, 2H), 7.10 (br.s, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H),  
5.12-5.04 (m, 1H), 4.79-4.50 (m, 2H), 4.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.91-3.61 (m, 4H),  
3.49-3.19 (m, 6H), 2.90 (dd, J=13.5, 7.8Hz, 1H), 2.77 (dd, J=13.5, 5.7Hz, 1H), 2.44

(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 1.89-1.60 (m, 5H), 1.53-1.35 (m, 10H), 1.30-1.05 (m, 3H), 0.99-0.83 (m, 2H)。

### 実施例 3 (17)

- 5 (2R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (3RS) -4-t-ブトキシカルボニルチオモルホリン-3-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

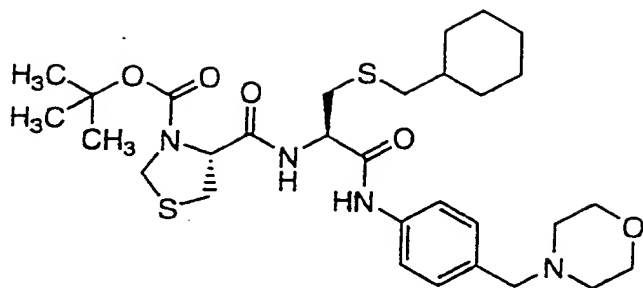


TLC:  $R_f$  0.39 (塩化メチレン: メタノール=93:7) ;

- 10 NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40-7.20 (m, 5H), 7.12-6.93 (m, 1H), 6.68-6.45 (m, 1H), 5.11-4.93 (m, 1H), 4.54-4.18 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.34-2.60 (m, 8H), 2.57-2.37 (m, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.96-1.35 (m, 19H), 1.31-1.05 (m, 3H), 1.03-0.84 (m, 2H)。

### 15 実施例 3 (18)

(2R) -N-(4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

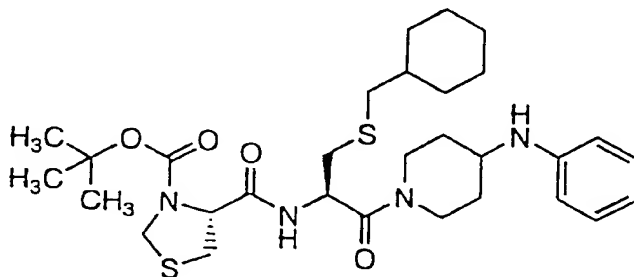


TLC : R f 0.38 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.66-4.56 (m, 3H), 4.50 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.39 (dd, J=12.0, 8.1Hz, 1H), 3.22 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 3.06-2.80 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 6H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.54-1.36 (m, 10H), -1.30-1.05 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H).

### 実施例 3 (19)

- 10 (4R) - N - ( (1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - フェニルアミノピペリジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド



TLC : R f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

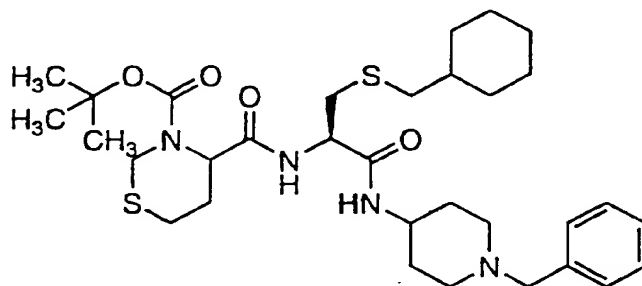
- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.22-7.04 (m, 3H), 6.77-6.71 (br, 1H), 6.67-6.59 (br, 2H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.86-4.55 (br, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.09-3.94 (br, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.39-3.19 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.45-2.41 (m,



2H), 2.22-2.06 (br, 2H), 1.83-1.06 (m, 20H), 0.98-0.85 (m, 2H).

### 実施例 3 (20)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシル  
 5 ルメチルチオ-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニル-1,3-  
 ペルヒドロチアジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

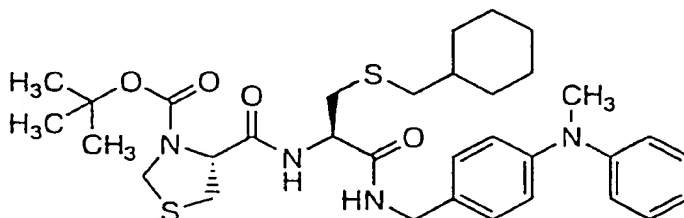


TLC: R<sub>f</sub> 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.40-7.23 (m, 5H), 4.93-4.38 (m, 4H), 3.73-3.57 (m, 1H),  
 10 3.53 (s, 2H), 3.05-2.71 (m, 5H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 3H), 2.23-2.06 (m,  
 2H), 2.06-1.78 (m, 5H), 1.78-1.35 (m, 15H), 1.31-1.07 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 2H).

### 実施例 3 (21)

(2R)-N-(4-(N'-メチル-N'-フェニルアミノ)ベンジル)-3-シクロヘキシル  
 15 ルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカル  
 ボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

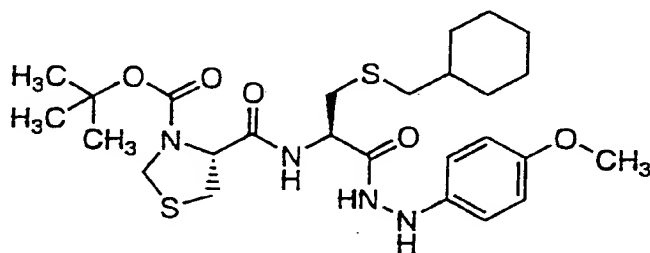


TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.12 (m, 6H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.97-6.92 (m, 3H), 4.65 (dd, J=6.6, 4.2Hz, 1H), 0.8 (m, 2H), 4.45 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.36-3.12 (m, 6H), 2.79 (dd, J=13.8, 6.3Hz, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 1.84-1.56 (m, 5H), 1.47-1.38 (m, 10H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.97-0.78 (m, 2H)。

### 実施例 3 (22)

(2R) - N - ( (4-メトキシフェニル) アミノ ) - 3-シクロヘキシル  
メチルチオ - 2 - ( (4R) - 3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン -  
4-イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド

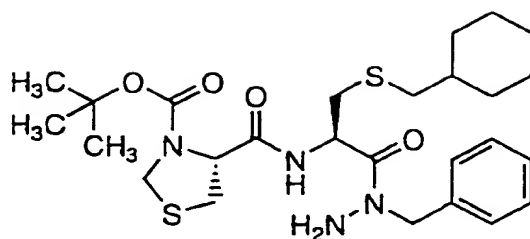


TLC : Rf 0.20 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.85-8.63 (b, 1H), 7.22-7.08 (m, 1H), 6.88-6.75 (m, 4H), 6.07-5.90 (m, 1H), 4.77-4.45 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.40-3.10 (m, 3H), 2.82 (dd, J=14, 7Hz, 1H), 2.50-2.28 (m, 2H), 1.84-1.58 (m, 5H), 1.55-1.36 (m, 10H), 1.31-1.04 (m, 3H), 0.99-0.83 (m, 2H)。

### 実施例 3 (23)

(2R) - N - アミノ - N - ベンジル - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 -  
( (4R) - 3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4-イルカルボ  
ニルアミノ ) プロパンアミド

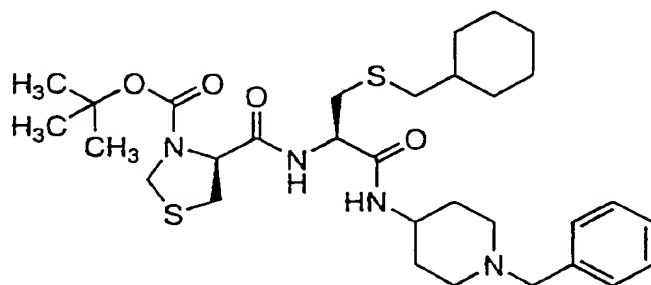


TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 3) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.40-8.15 (b, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 7.15-7.00 (m, 1H),  
 4.64-4.40 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.20-3.00 (b, 1H), 2.76 (dd, J=14,  
 5 7Hz, 1H), 2.43 (dd, J=12, 7Hz, 1H), 2.40 (dd, J=14, 7Hz, 1H), 1.86-1.55 (m, 5H),  
 1.55-1.35 (m, 10H), 1.30-1.03 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

### 実施例 3 (24)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシ  
 10 ルメチルチオ - 2 - ( (4S) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン  
 - 4 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド

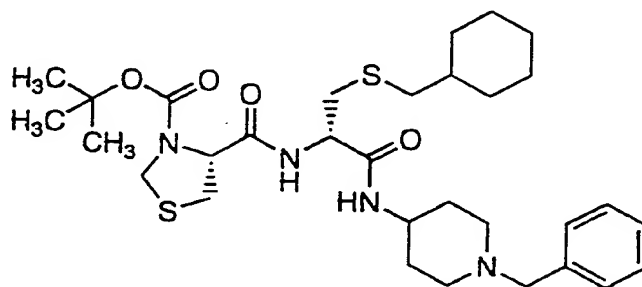


TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-7.23 (m, 5H), 7.14 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.58 (br.s, 1H),  
 15 4.70 (dd, J=6.3, 3.0Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 3.84-3.71 (m,  
 1H), 3.49 (s, 2H), 3.35 (dd, J=11.7, 3.0Hz, 1H), 3.26-3.04 (m, 2H), 2.84-2.70 (m,  
 3H), 2.49 (dd, J=12.9, 6.6Hz, 1H), 2.42 (dd, J=12.9, 6.9Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H),  
 1.94-1.37 (m, 19H), 1.32-1.04 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

実施例 3 (25)

(2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシル  
 ルメチルチオ-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン  
 -4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



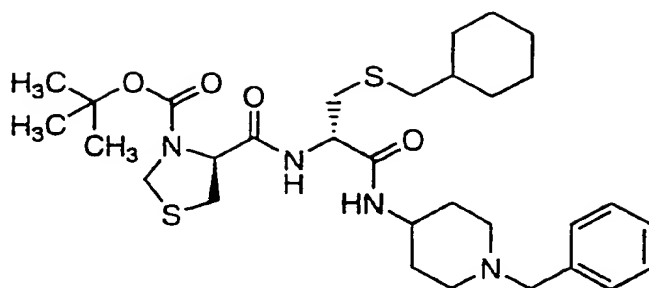
5

TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (メタノール:クロロホルム=1:9);

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.22 (m, 5H), 7.13 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.58 (br.s, 1H),  
 4.70 (dd, J=6.3, 3.0Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 3.83-3.70 (m,  
 1H), 3.49 (s, 2H), 3.35 (dd, J=11.7, 3.0Hz, 1H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.81-2.70 (m,  
 10 3H), 2.49 (dd, J=12.9, 6.6Hz, 1H), 2.42 (dd, J=12.9, 6.9Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H),  
 1.93-1.37 (m, 19H), 1.31-1.04 (m, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H)。

実施例 3 (26)

(2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシル  
 15 ルメチルチオ-2-((4S)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン  
 -4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

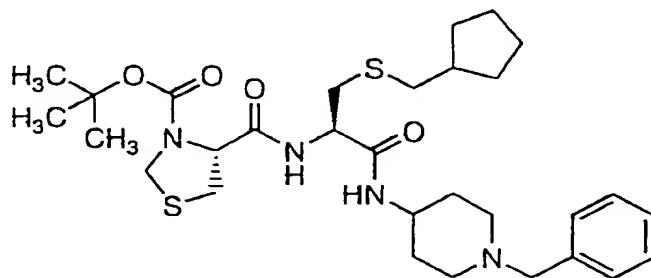


TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-7.21 (m, 5H), 7.15 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.78 (br.s, 1H),  
 4.67-4.44 (m, 4H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.32 (dd, J=12.0, 3.9Hz, 1H),  
 5 3.27 (dd, J=12.0, 6.3Hz, 1H), 3.19 (br.s, 1H), 2.82-2.69 (m, 3H), 2.50-2.34 (m, 2H),  
 2.17-2.08 (m, 2H), 1.93-1.36 (m, 19H), 1.31-1.04 (m, 3H), 0.99-0.82 (m, 2H)。

### 実施例 3 (27)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロペンチ  
 10 ルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン  
 - 4 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド

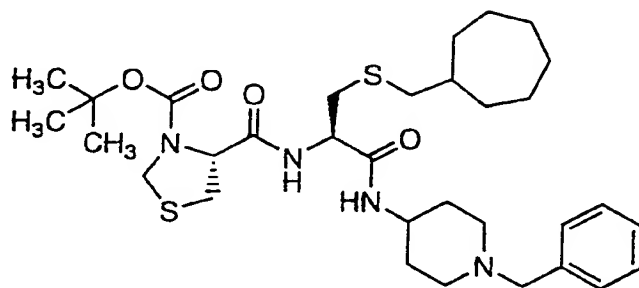


TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.32-7.22 (m, 5H), 4.64-4.43 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 1H),  
 15 3.52 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.14 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.95-2.69 (br, 4H),  
 2.56 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.68-1.46 (m, 15H),  
 1.32-1.17 (m, 2H)。

実施例 3 (28)

(2R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘプチルメチルチオ-2-( (4R) -3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



5

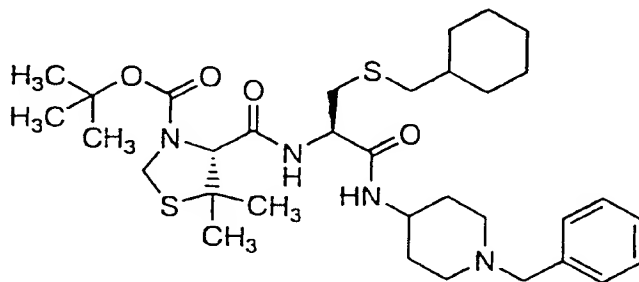
TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム:メタノール=19:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.33-7.00 (m, 5H), 4.65-4.41 (m, 4H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.37 (dd, J=12.0, 7.6Hz, 1H), 3.14 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.95-2.67 (br, 4H), 2.46 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.87-1.16 (m, 26H).

10

実施例 3 (29)

(2R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-tert-ブトキシカルボニル-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



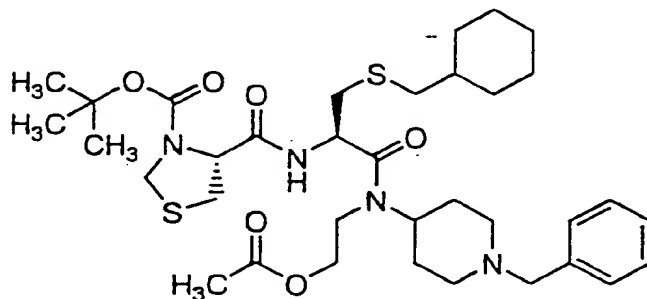
15

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン:メタノール=93:7);

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.40-7.20 (m, 5H), 4.69-4.39 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.96-2.65 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.91-1.08 (m, 28H), 1.03-0.87 (m, 2H)。

### 5 実施例 3 (30)

(2R) - N - (2 - アセトキシエチル) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド

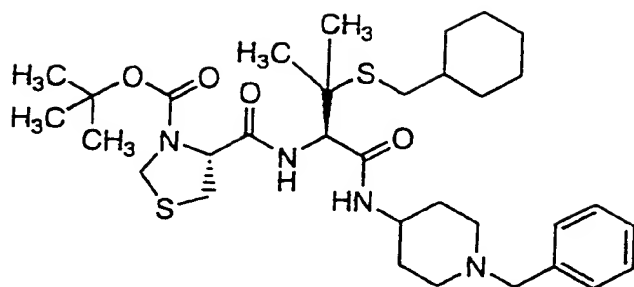


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.36-6.80 (m, 6H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.85-4.53 (m, 2H), 4.40-4.25 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.86-3.11 (m, 7H), 3.04-2.65 (m, 4H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.16-0.82 (m, 29H)。

### 15 実施例 3 (31)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 3 - メチル - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ ) ブタンアミド

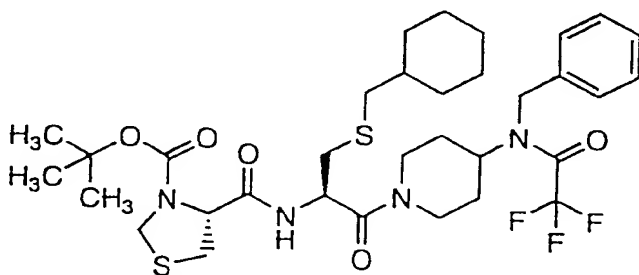


TLC : Rf 0.18 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.40-7.20 (m, 6H), 6.80-6.63 (b, 1H), 4.66 (dd, J=8, 3Hz, 1H), 4.69-4.52 (m, 1H), 4.46 (d, J=10Hz, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H),  
 5 3.49 (s, 2H), 3.33 (dd, J=14, 3Hz, 1H), 3.25 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H),  
 2.55-2.32 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.96-1.60 (m, 9H), 1.60-1.33 (m, 13H), 1.33-1.05 (m, 6H), 1.03-0.85 (m, 2H).

### 実施例 3 (32)

- 10 (4R)-N-(1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(N'-ベンジル-N'-トリフルオロアセチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド



- 15 TLC : Rf 0.26 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

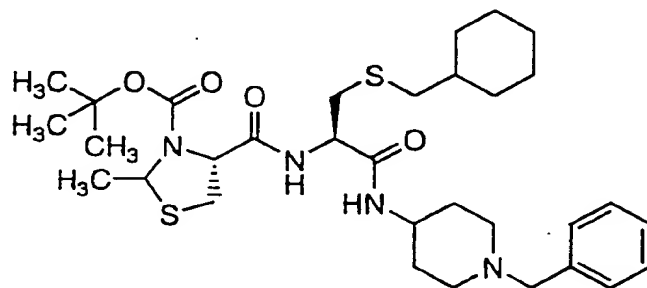
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.50-6.80 (m, 6H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.77-4.56 (m, 5H),  
 4.38-4.35 (m, 1H), 4.25-3.96 (m, 2H), 3.39-2.96 (m, 3H), 2.91-2.35 (m, 5H), 1.94-



0.80 (m, 24H)。

### 実施例 3 (33)

- (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 5 ルメチルチオ - 2 - ((2RS, 4R) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 2 -  
 - メチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

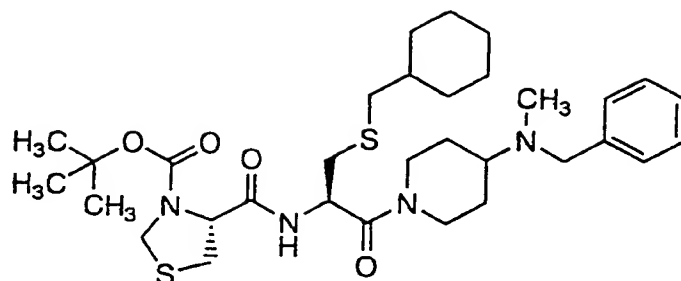


TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.35-7.20 (m, 6H), 6.93-6.78 (b, 1H), 5.19 (q, J=6Hz, 1H),  
 10 4.68 (t, J=6Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.41-3.10  
 (m, 3H), 2.85-2.68 (m, 3H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.93-1.33 (m,  
 22H), 1.33-1.03 (m, 3H), 0.98-0.80 (m, 2H)。

### 実施例 3 (34)

- 15 (4R) - N - ((1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (N' -  
 - ベンジル - N' - メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル) エチ  
 ル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

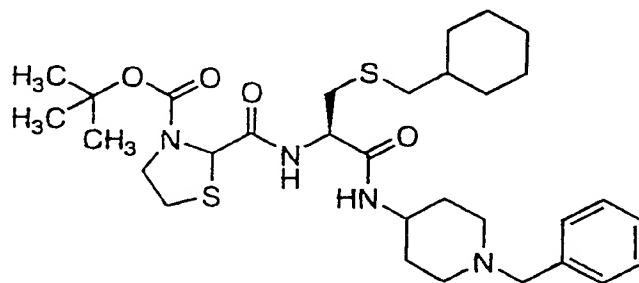


TLC : R<sub>f</sub> 0.76 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.46 (m, 5H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.78-4.04 (m, 7H),  
 3.74-3.57 (m, 1H), 3.45-3.06 (m, 3H), 3.01-2.86 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 5H), 2.50-  
 5 2.43 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.06-0.86 (m, 24H)。

### 実施例 3 (35)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシル  
 ルメチルチオ-2-((2RS) - 3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジ  
 10 ン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

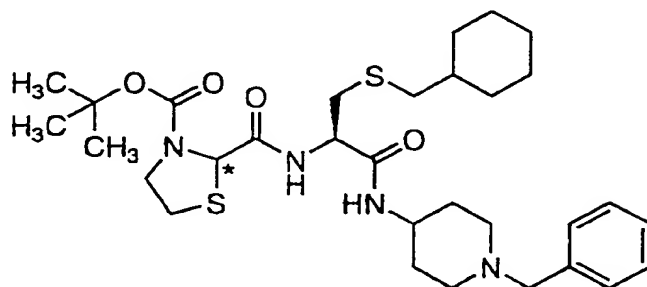


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.37-7.20 (m, 5H), 6.93-6.73 (b, 1H), 6.73-6.35 (b, 1H),  
 5.24 (b) and 5.19 (s) (1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.93-3.70 (m, 3H), 3.53-3.47 (m, 2H),  
 15 3.33-2.92 (m, 3H), 2.85-2.63 (m, 3H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.95-  
 1.35 (m, 19H), 1.33-1.03 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

実施例 3 (36)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



5

(\*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

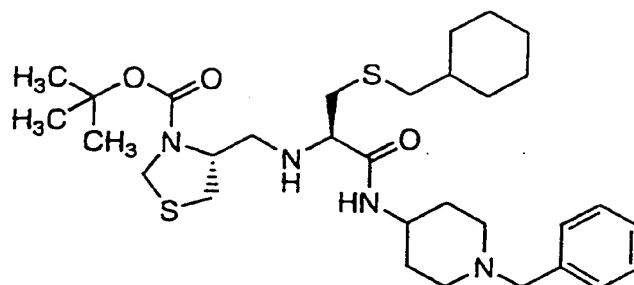
$[\alpha]_D = +27.26$  (c 0.50,  $\text{CHCl}_3$ ) ;

TLC : Rf 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.37-7.20 (m, 5H), 6.90-6.76 (b, 1H), 6.67-6.45 (b, 1H),  
 10 5.20 (s, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.93-3.70 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.34-2.94 (m, 3H),  
 2.84-2.63 (m, 3H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.94-1.36 (m, 19H), 1.31-1.05 (m, 3H), 1.01-0.84 (m, 2H)。

実施例 4

15 (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルメチル) アミノ) プロパンアミド



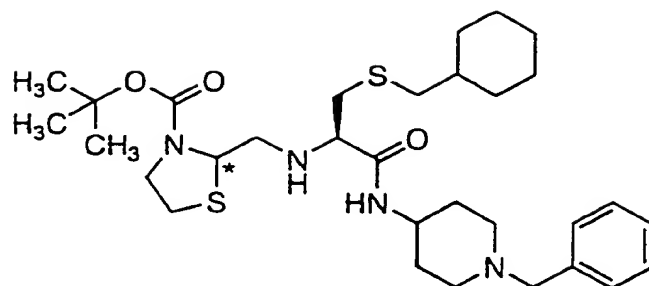
参考例 3 で製造した化合物 (600 mg) および N-メチルモルホリン (131 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、(4R)-3-tert-butoxycarbonyl-L-proline (304 mg) および水素化シアノ  
 5 ホウ素ナトリウム (124 mg) を順次加えた。反応混合溶液に酢酸を加えて、pH を 5.5 にした後、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカ  
 10 ラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 40 : 1) で精製し、  
 下記物性値を有する本発明化合物 (553 mg) を得た。

TL C : R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム：メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.33-7.20 (m, 5H), 4.55 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 4.20 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.77-3.60 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.19 (dd, J=7.5, 5.7Hz, 1H), 3.12-2.57 (m, 8H), 2.42 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.93-0.82 (m, 15H), 1.47 (s, 9H)。  
 15

#### 実施例 4 (1)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-cyclohexyl-L-proline methyl ester-2-((3-tert-butoxycarbonyl-L-proline-2-yl-L-methyl) amino) propanamide  
 20



- 実施例 4 において、(4R) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 4 - ホルミルチアゾリジンの代わりに、(+ ) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 2 - ホルミルチアゾリジンを用いて、実施例 4 と同様の目的の操作を行ない、下記
- 5 物性値を有する本発明化合物を得た。

( \* の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。 )

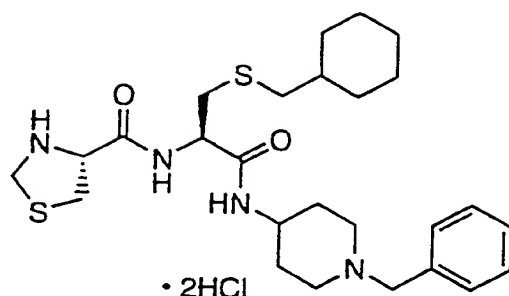
$[\alpha]_D = -13.46$  ( c 0.50,  $\text{CHCl}_3$  ) ;

TLC : R f 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

- NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  7.48 (d, J=10Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.10-3.88 (m, 1H), 3.88-3.65 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 3H), 3.19-2.71 (m, 8H), 2.58 (dd, J=14, 9Hz, 1H), 2.41 (dd, J=12.6Hz, 1H), 2.39 (dd, J=12.6Hz, 1H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.98-1.30 (m, 19H), 1.30-1.05 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H)。
- 10

#### 実施例 5

- 15 (2R) - N - ( 1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル ) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド・2 塩酸塩



実施例 2 で製造した化合物 (615 mg) のジオキサン (5 ml) 溶液に、  
4 N-塩酸-ジオキサン (6 ml) を加え、室温で 30 分間撹拌した。反応  
混合溶液を濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (590 mg) を得た。

5     TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.49-8.43 (1H, m), 7.58-7.46 (5H, m), 4.64-4.52 (1H, m),  
4.48-4.38 (3H, m), 4.11-3.84 (1H, m), 3.62-3.49 (4H, m), 3.40-3.22 (2H, m), 3.16-  
3.06 (2H, m), 2.98-2.74 (2H, m), 2.52-2.45 (2H, m), 2.18-2.03 (2H, m), 1.92-1.61  
(7H, m), 1.52-1.37 (1H, m), 1.32-1.08 (3H, m), 1.04-0.90 (2H, m)。

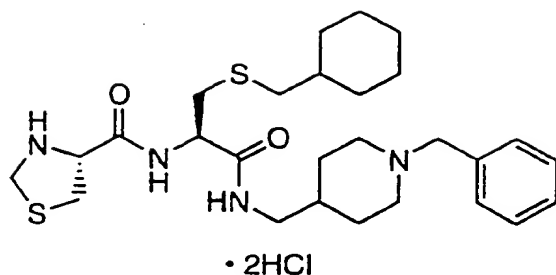
10

#### 実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (11)

実施例 3 (2) ~ 実施例 3 (6)、実施例 3 (8) ~ 実施例 3 (10)、  
実施例 3 (19)、実施例 3 (29) および実施例 3 (31) で製造した化  
合物を、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化  
15     物を得た。

#### 実施例 5 (1)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル) - 3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((4R) - チアゾリジン-4-イルカルボニル  
20     アミノ) プロパンアミド・2 塩酸塩

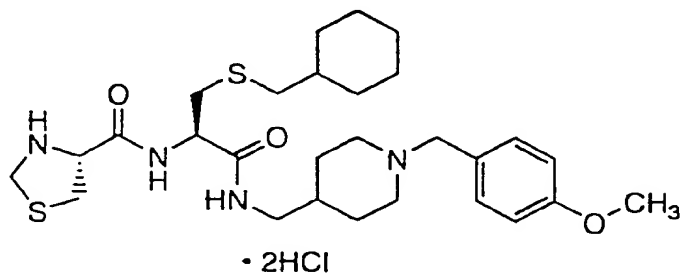


TLC : R<sub>f</sub> 0.27 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.39 (1H, t, J=12.0Hz), 7.57-7.46 (5H, m), 4.60 (1H, t, J=6.9Hz), 4.47-4.38 (4H, m), 4.30 (2H, s), 3.76-3.46 (6H, m), 3.28-2.88 (6H, m),  
 5 2.79 (1H, dd, J=13.8, 7.8Hz), 2.47 (2H, d, J=6.9Hz), 2.06-1.60 (8H, m), 1.55-1.38 (3H, m), 1.33-1.09 (3H, m), 1.03-0.88 (2H, m)。

#### 実施例 5 (2)

(2R) -N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルメチ  
 10 ル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-  
 -イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・2塩酸塩

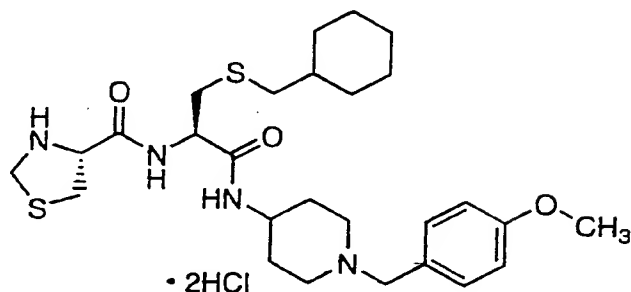


TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.39 (1H, t, J=6.0Hz), 7.46-7.42 (2H, m), 7.02-6.98 (2H,  
 15 m), 4.62-4.57 (1H, m), 4.47-4.38 (3H, m), 4.23 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.62-3.55 (2H,  
 m), 3.49-3.45 (2H, m), 3.28-3.04 (4H, m), 2.98-2.77 (4H, m), 2.49-2.46 (2H, m),  
 2.06-0.86 (18H, m)。

実施例 5 (3)

- (2R) - N - (1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) -  
 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - チアゾリジン - 4 - イル  
 5 カルボニルアミノ) プロパンアミド・2 塩酸塩



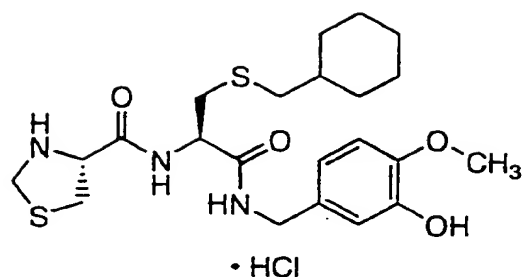
TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.44 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.10-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68-3.47 (m, 3H), 3.36-3.22 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.98-2.74 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 7H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.34-1.08 (m, 3H), 1.05-0.87 (m, 2H).

実施例 5 (4)

- 15 (2R) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



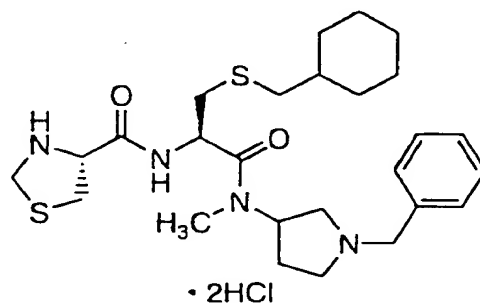


TLC : R f 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.86-6.70 (m, 3H), 4.62-4.49 (m, 2H), 4.43 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.40 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (dd, J=12.0, 7.2Hz, 1H),  
 5 3.22 (dd, J=12.0, 7.2Hz, 1H), 2.92 (dd, J=14.0, 6.6Hz, 1H), 2.78 (dd, J=14.0, 8.2Hz, 1H), 2.43 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.87-1.56 (m, 5H), 1.54-0.80 (m, 6H)。

#### 実施例 5 (5)

(2R) - N - メチル - N - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 3 -  
 10 シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - チアゾリジン - 4 - イルカル  
 ボニルアミノ ) プロパンアミド ・ 2 塩酸塩

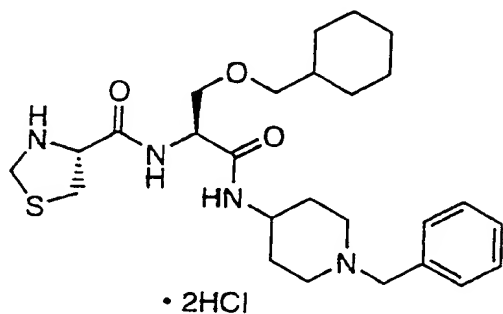


TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール : アンモニア = 9 : 1 :  
 0.1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.43 (m, 5H), 4.65-4.12 (m, 6H), 3.95-3.19 (m, 9H),  
 3.03-2.12 (m, 7H), 1.90-1.59 (m, 5H), 1.57-0.80 (m, 6H)。

実施例 5 (6)

(2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシル  
 メトキシ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)  
 プロパンアミド・2塩酸塩

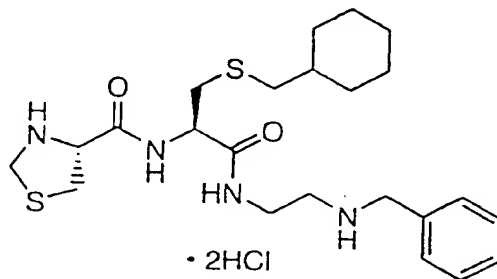


TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (メタノール: 塩化メチレン = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.47 (m, 5H), 4.67-4.29 (m, 6H), 4.13-3.86 (m, 1H),  
 3.79-3.45 (m, 6H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.93-  
 1.47 (m, 8H), 1.36-1.07 (m, 3H), 1.03-0.84 (m, 2H)。

実施例 5 (7)

(2R)-N-(2-ベンジルアミノエチル)-3-シクロヘキシルメチル  
 チオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパ  
 ンアミド・2塩酸塩

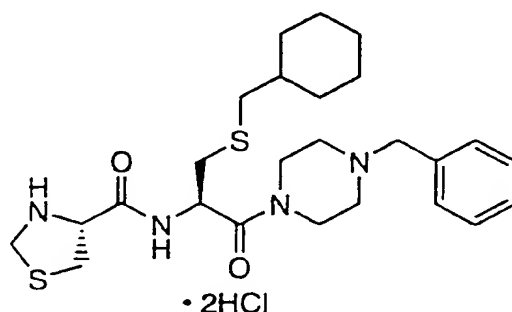


TLC : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール : アンモニア = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.55-7.43 (m, 5H), 4.62 (dd, J=7.5, 6.9Hz, 1H), 4.47 (dd, J=8.1, 6.0Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.67-3.48 (m, 3H), 3.31 (dd, J = 12.0, 6.9Hz, 1H), 3.22 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.97 (dd, J=13.8, 6.0Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.8, 8.1Hz, 1H), 2.47 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.85-1.62 (m, 5H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.33-1.08 (m, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H).

### 实施例 5 (8)

10 (4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)テアゾリジン-4-イルカルボキサミド・2塩酸塩

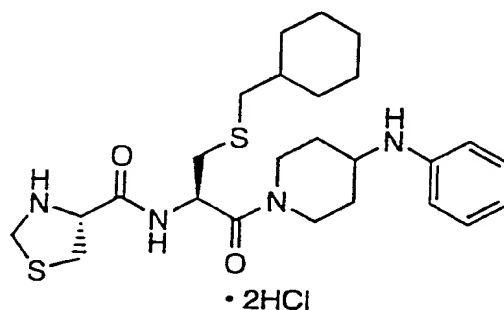


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  12.20-11.56 (br, 1H), 10.82-9.58 (br, 1H), 9.37-9.14 (br, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 3H), 4.78 (dd, J=14.1, 6.9Hz, 1H), 4.51-4.22 (m, 5H), 4.15-3.04 (m, 10H), 2.83 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.65 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.40 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.75-1.57 (m, 5H), 1.44-1.29 (m, 1H), 1.23-1.00 (m, 3H), 0.92-0.80 (m, 2H).

### 实施例 5 (9)

(4R) -N- ( (1R) -2-シクロヘキシルメチルチオ-1- (4-フェニルアミノピペリジン-1-イルカルボニル) エチル) チアゾリジン-4-イルカルボキサミド・2塩酸塩



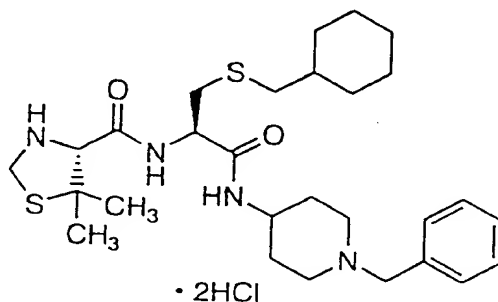
5 TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63-7.52 (m, 5H), 5.02 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.65-4.38 (m, 4H), 4.27-4.14 (br, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.35-3.17 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.93-1.59 (m, 7H), 1.53-1.08 (m, 4H), 1.02-0.87 (m, 2H).

10

#### 実施例 5 (10)

(2R) -N- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2- ( (4R) -5, 5-ジメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・2塩酸塩



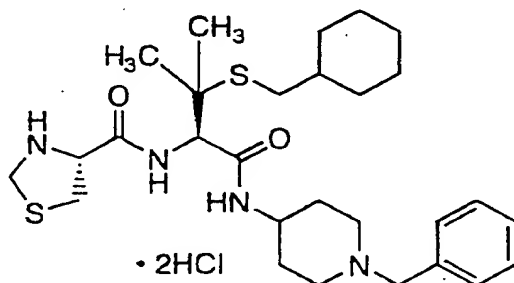
15

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.45 (m, 5H), 4.55-4.46 (m, 3H), 4.40 and 4.31 (s, 2H), 4.20 and 4.18 (s, 1H), 4.10-4.05 and 3.98-3.84 (m, 1H), 3.56-3.45 and 3.41-3.33 (m, 2H), 3.41-3.33 and 3.18-3.05 (m, 2H), 3.00-2.76 (m, 2H), 2.52 and 2.48 (d, J=7Hz, 2H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.95-1.56 (m, 10H), 1.54-1.09 (m, 7H), 1.06-0.88 (m, 2H).

#### 実施例 5 (11)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-3-メチル-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)ブタンアミド・2塩酸塩



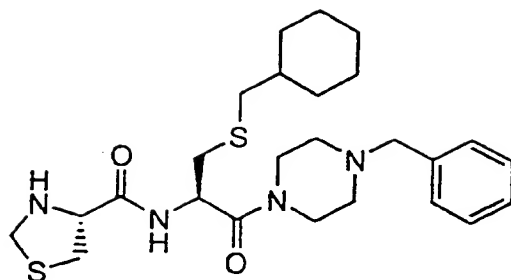
TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.45 (m, 5H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.51 and 4.31 (s, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.13-4.06 and 3.98-3.85 (m, 1H), 3.75-3.45 and 3.44-3.32 (m, 4H), 3.44-3.32 and 3.25-3.04 (m, 4H), 2.53 and 2.48 (d, J=7Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.93-1.60 (m, 7H), 1.50-1.08 (m, 10H), 1.08-0.89 (m, 2H).

#### 実施例 6

(4R) - N - ((1R) - 2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イル

## カルボキサミド



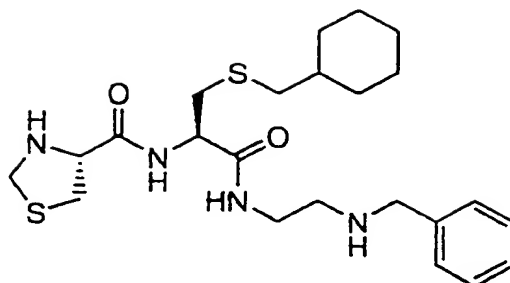
実施例 5 (8) で製造した化合物 (566 mg) を酢酸エチル (20 ml) に分散し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて、室温で 5 分間攪拌した。反応混合溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を減圧下乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物 (378 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.34-7.22 (m, 5H), 4.97 (t, J=6.6Hz, 1H), 4.18 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.13 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.05 (dd, J=7.5, 4.8Hz, 1H), 3.69-3.53 (m, 6H), 3.15 (dd, J=10.5, 4.8Hz, 1H), 3.03 (dd, J=10.5, 7.5Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.71 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.57-2.40 (m, 6H), 1.84-1.63 (m, 5H), 1.49-1.09 (m, 4H), 1.00-0.87 (m, 2H)。

## 15 実施例 6 (1)

(2R) -N-(2-ベンジルアミノエチル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



実施例 5 (7) で製造した化合物を、実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア = 9 : 1 : 0.1) ;

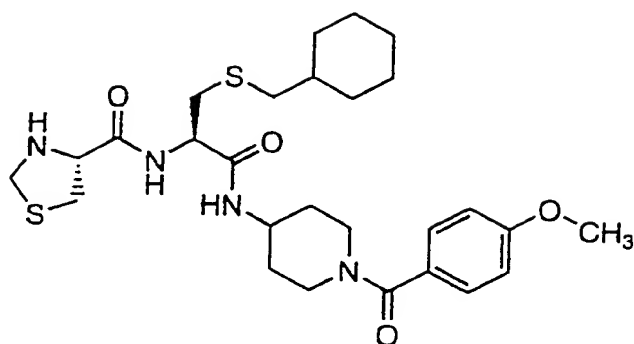
NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.36-7.21 (m, 5H), 4.40 (dd, J=7.2, 6.0Hz, 1H), 4.21-4.40 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.21 (dd, J=10.5, 4.5Hz, 1H), 3.01 (dd, J=10.5, 7.2Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.79 (dd, J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.74 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.40 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.83-1.62 (m, 5H), 1.48-1.08 (m, 4H), 0.98-10 0.85 (m, 2H)。

#### 実施例 7 ~ 実施例 7 (11)

15 実施例 3 (7)、実施例 3 (11) ~ 実施例 3 (16)、実施例 3 (18) ~ 実施例 3 (19)、実施例 3 (21)、実施例 3 (23) および実施例 4 で製造した化合物を実施例 5 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 7

20 (2R) - N - (1 - (4 - メトキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

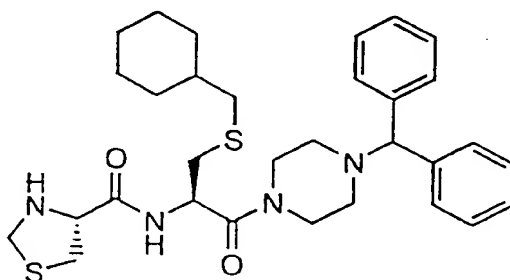


TLC : R f 0.54 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.86 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.65 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.90 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.79 (dd, J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.46 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.06-1.60 (m, 7H), 1.53-1.38 (m, 3H), 1.31-1.05 (m, 3H), 0.99-0.86 (m, 2H) .

#### 実施例 7 (1)

- 10 (4R) - N - ( (1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド



TLC : R f 0.58 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

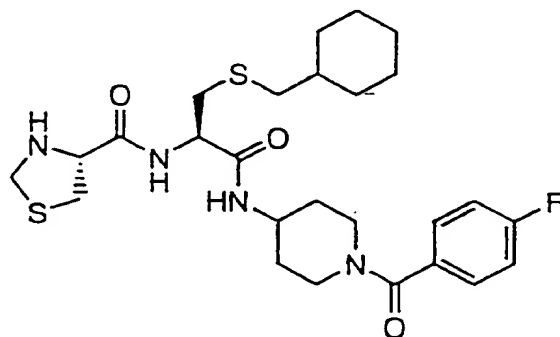
- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.82 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H),



4.06 (d, J=9.9Hz 1H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.41 (dd, J=10.8, 4.5Hz, 1H), 3.11 (dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 2.85 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.69 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.48-2.32 (m, 6H), 1.84-1.32 (m, 6H), 1.28-1.04 (m, 3H), 0.96-0.82 (m, 2H)。

### 5 実施例 7 (2)

(2R) - N - (1 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



10 TLC : R f 0.30 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

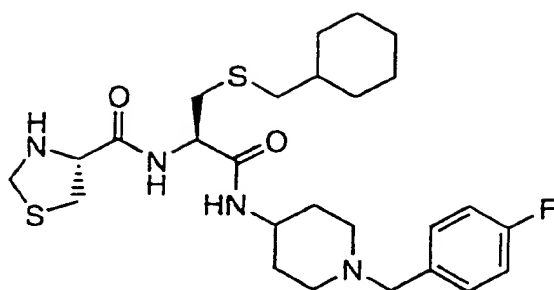
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.63 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.64-4.19 (m, 4H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.44 (dd, J=10.5, 3.9Hz, 1H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.90 (dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.79 (dd, J=13.8, 7.5Hz, 1H), 2.46 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.06-1.62 (m, 5H), 1.52-1.38 (m, 3H), 1.31-1.06 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 2H)。

15

### 実施例 7 (3)

(2R) - N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

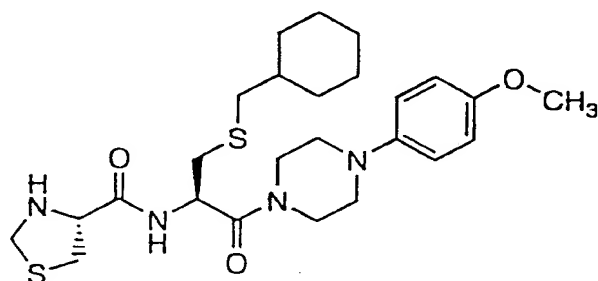


TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.85 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.44 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.26 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.17 (dd, J=7.8, 3.9Hz, 1H), 4.05 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.42 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.12 (dd, J=11.1, 7.8Hz, 1H), 2.89 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 3H), 2.47 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.15 (t, J=10.8Hz, 2H), 1.96-1.37 (m, 10H), 1.32-1.05 (m, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H).

#### 10 実施例 7 (4)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド



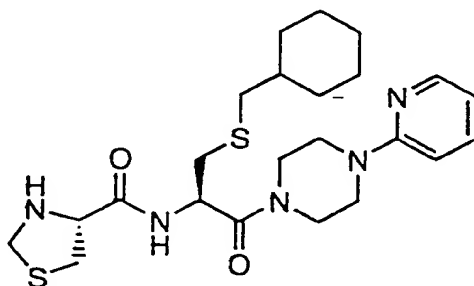
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.85 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 4H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.15 (dd, J=7.5, 4.2Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.9Hz, 1H),

3.89-3.70 (m, 7H), 3.44 (dd, J=10.8, 4.2Hz, 1 H), 3.18-3.01 (m, 5H), 2.90 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.76 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.42 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.85-1.58 (m, 5H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.29-1.05 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

#### 5 実施例 7 (5)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド

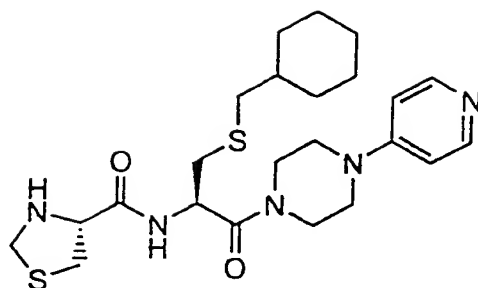


10 TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.22-8.19 (m, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 2H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.15 (dd, J=7.5, 4.2Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.85-3.54 (m, 8H), 3.44 (dd, J=10.8, 4.2Hz, 1H), 3.12 (dd, J=10.8, 7.5Hz, 1H), 2.91 (dd, J=13.2, 6.9Hz, 1H), 2.76 (dd, J=13.2, 6.3Hz, 1H), 2.42 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.86-1.59 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H)。

#### 実施例 7 (6)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド

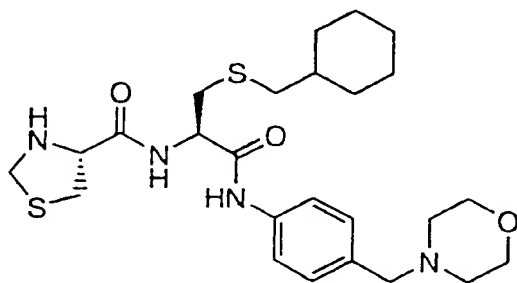


TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (メタノール : クロロホルム = 2 : 8) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.32 (dd, J=5.1, 1.8Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.67 (dd, J=5.1, 1.8Hz, 2H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H),  
 5 4.05 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 5H), 3.12 (dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.2, 7.5Hz, 1H), 2.77 (dd, J=13.2, 6.3Hz, 1H), 2.42 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.02-1.60 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

#### 10 実施例 7 (7)

(2R) -N-(4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



15 TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

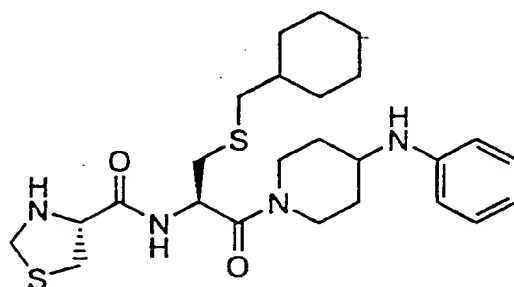
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.70 (br.s, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.58 (dd, J=14.4, 7.2Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 4.08 (d,

J=9.9Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.50-3.46 (m, 3H), 3.14 (dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 3.00 (dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.91 (dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 2.49 (d, J=6.9, 2H), 2.44-2.41 (m, 4H), 1.87-1.59 (m, 5H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

5

#### 実施例 7 (8)

(4R) -N-( (1R) -2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-フェニルアミノピペリジン-1-イルカルボニル) エチル) チアゾリジン-4-イルカルボキサミド



10

TLC : Rf 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

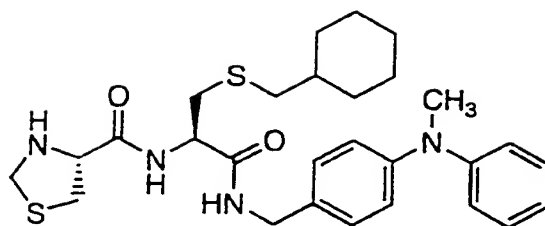
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.85 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.73 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.5Hz, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 3H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.13 (dd, J=10.8, 7.5Hz, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.22-2.07 (br, 2H), 1.82-1.06 (m, 11H), 0.98-0.86 (m, 2H)。

15

#### 実施例 7 (9)

(2R) -N-( 4-(N'-メチル-N'-フェニルアミノ) ベンジル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

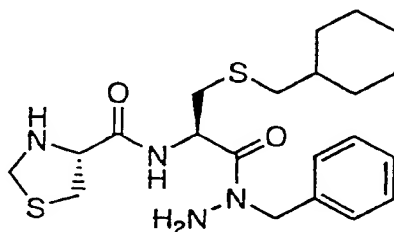


TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.05-6.92 (m, 5H), 6.76 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.46 (dd, J=14.7, 7.2Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 4.26 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.15 (dd, J=7.2, 3.9Hz, 1H), 4.05 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.40 (dd, J=10.8, 3.9Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 2.92 (dd, J=13.8, 6.3Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.54-2.37 (m, 3H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.99-0.83 (m, 2H)。

#### 10 実施例 7 (10)

(2R) -N-アミノ-N-ベンジル-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-  
-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



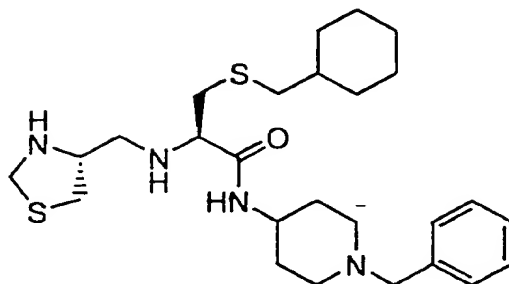
TLC : R<sub>f</sub> 0.22 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.88 (bs, 1H), 7.78 (d, J=8Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 5.00-4.65 (b, 1H), 4.37 (q, J=8Hz, 1H), 4.25 (d, J=11Hz, 1H), 4.12 (dd, J=7, 4Hz, 1H), 4.02 (d, J=11Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.41 (dd, J=11, 4Hz, 1H), 3.09 (dd, J=11, 8Hz, 1H), 2.85 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.80 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.53-2.25 (b, 1H), 2.42 (d, J=7Hz, 2H), 1.85-1.50 (m, 5H), 1.50-1.34 (m, 1H), 1.30-1.03 (m, 3H), 1.00-

0.83 (m, 2H)。

### 実施例 7 (11)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 5 ルメチルチオ - 2 - ( (4R) - チアゾリジン - 4 - イルメチル) アミノ  
 プロパンアミド

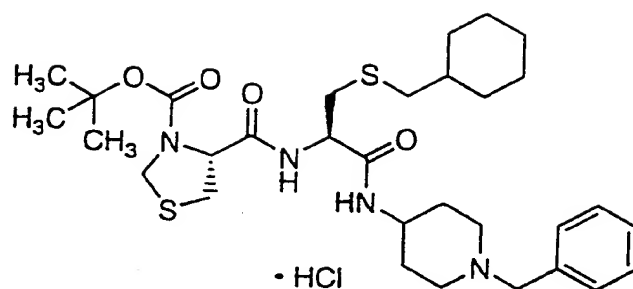


TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33-7.20 (m, 5H), 4.14 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.05 (d,  
 10 J=9.4Hz, 1H), 3.77-3.52 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (dd, J=7.5, 5.7Hz, 1H), 2.97 (dd,  
 J=10.2, 6.2Hz, 1H), 2.92-2.50 (m, 7H), 2.42 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H),  
 1.90-0.80 (m, 15H)。

### 実施例 8

15 (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 ルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - ヒートキシカルボニルチアゾリジン  
 - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



実施例 2 で製造した化合物 (1.241 g) の酢酸エチル (10 ml) 溶液に 0.1 N-塩酸-酢酸エチル (20.6 ml) 溶液を加え、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物 (1.11 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.74 (br.s, 1H), 8.39-8.14 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 4.59-4.21 (m, 6H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.42-3.12 (m, 3H), 3.06-2.91 (m, 3H), 2.75-2.56 (m, 2H), 2.40 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.94-1.52 (m, 9H), 1.45-1.00 (m, 13H), 0.95-0.79 (m, 2H)。

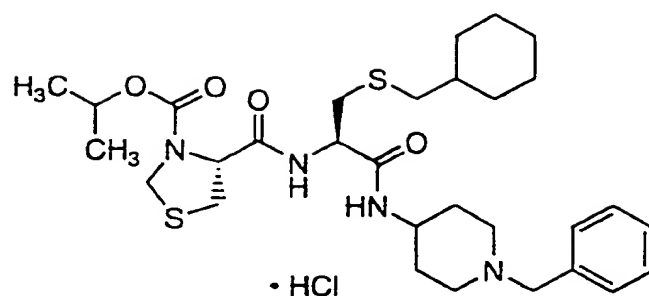
#### 実施例 9 ~ 実施例 9 (4)

参考例 3 で製造した化合物、および実施例 1 (26) で製造した化合物を参考例 3 と同様の目的の操作に付して製造した化合物を、実施例 2 → 実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 9

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R) - 3-イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



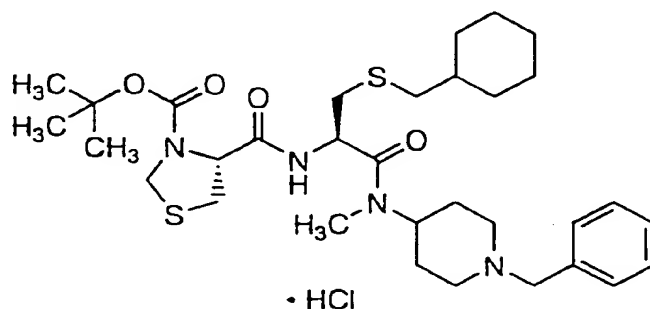


TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.35-7.24 (m, 5H), 4.98-4.82 (m, 1H), 4.66 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.62 (dd, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.44 (dd, J=7.5, 6.3Hz, 1H),  
 5 3.74-3.58 (m, 3H), 3.38 (dd, J=12.0, 7.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=12.0, 4.5Hz, 1H),  
 2.98-2.69 (m, 4H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 4H),  
 1.76-1.36 (m, 6H), 1.34-1.08 (m, 9H), 1.02-0.86 (m, 2H)。

#### 実施例 9 (1)

- 10 (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩



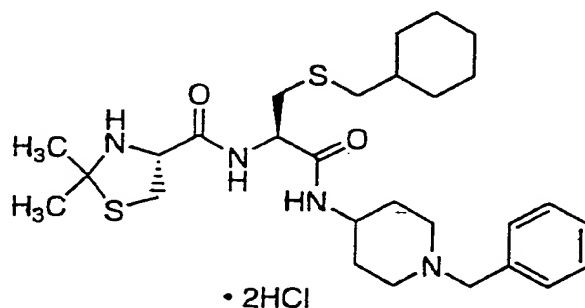
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59-7.46 (m, 5H), 5.10-4.89 (m, 1H), 4.63-4.42 (m, 4H),  
 4.35 and 4.32 (s, 2H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.26-2.68 (m, 8H),

2.47-2.42 (m, 2H), 2.28-1.60 (m, 8H), 1.54-0.84 (m, 16H)。

### 実施例 9 (2)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 5 ルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 2, 2 - ジメチルチアゾリジン - 4 - イル  
 カルボニルアミノ) プロパンアミド・2 塩酸塩

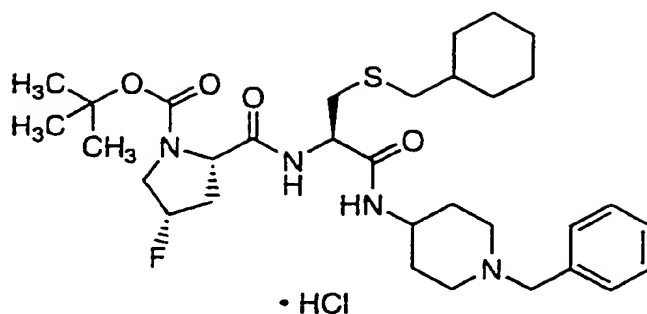


TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 3 : 7) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.45 (m, 5H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.63-4.57 and  
 10 4.50-4.43 (m, 1H), 4.41 and 4.31 (s, 2H), 4.13-4.06 and 3.99-3.86 (m, 1H), 3.80-3.68  
 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 3H), 3.19-3.05 (m, 2H), 3.00-2.74 (m, 2H), 2.51 and 2.47 (d,  
 J=7Hz, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 13H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.37-1.08 (m,  
 3H), 1.05-0.88 (m, 2H)。

### 15 実施例 9 (3)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 ルメチルチオ - 2 - ( (2S, 4S) - 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 -  
 フルオロピロリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

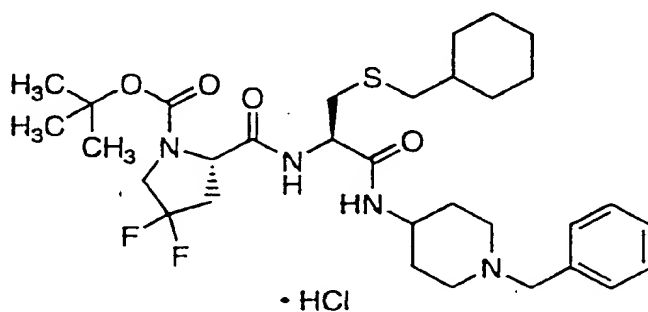


TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.27-7.82 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 5H), 5.24 (d, J=52.5Hz, 1H), 4.46-4.23 (m, 4H), 4.05-3.67 (m, 2H), 3.60-3.03 (m, 5H), 2.99-2.68 (m, 2H),  
 5 2.63-2.30 (m, 4H), 2.22-0.86 (m, 24H)。

#### 実施例 9 (4)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 ルメチルチオ - 2 - ( (2S) - 1 - t - ブトキシカルボニル - 4, 4 - ジ  
 10 フルオロピロリジン - 2 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド・塩酸塩

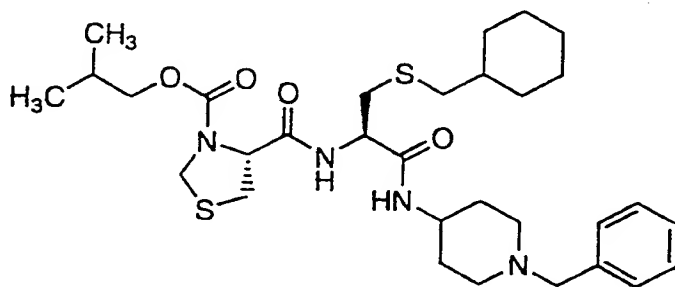


TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (メタノール : クロロホルム = 3 : 97) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.46-8.02 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 5H), 4.47-4.31 (m, 4H),  
 3.98-3.64 (m, 3H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.44-3.04 (m, 5H), 2.94-2.64 (m, 3H), 2.54-  
 15 2.30 (m, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.90-0.86 (m, 24H)。

実施例 10

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 メチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - (2 - メチルプロポキシカルボニル)  
 テアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



5

実施例 5 で製造した化合物 (352 mg) の塩化メチレン (6 ml) 溶液  
 に、氷冷下、N-メチルモルホリン (0.14 ml) およびクロロギ酸イソブチ  
 ル (0.85 ml) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液に飽和炭酸  
 水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、塩化メチレン (10 ml) で抽  
 10 出した。抽出液を飽和食塩水 (15 ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
 で乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化  
 メチレン：メタノール=19：1) で精製し、下記物性値を有する本発明化  
 合物 (304 mg) を得た。

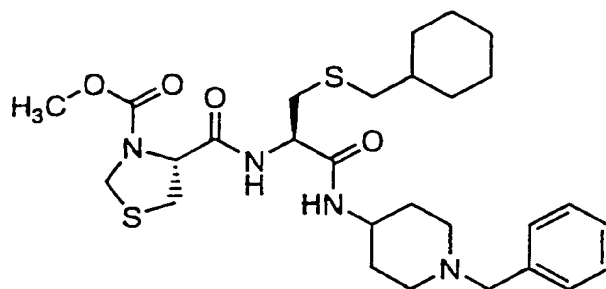
TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5H), 4.69 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.64 (dd, J=7.2,  
 4.8Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.44 (dd, J=7.8, 6.3Hz, 1H), 3.99-3.78 (br, 2H),  
 3.69-3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.16 (dd, J=11.7, 4.8Hz, 1H),  
 2.99-2.69 (br, 4H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.03-1.36 (m, 11H),  
 1.33-1.09 (m, 3H), 1.01-0.88 (m, 8H)。

20

実施例 10 (1)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-メトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド



- 5 実施例 5 で製造した化合物を実施例 10 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

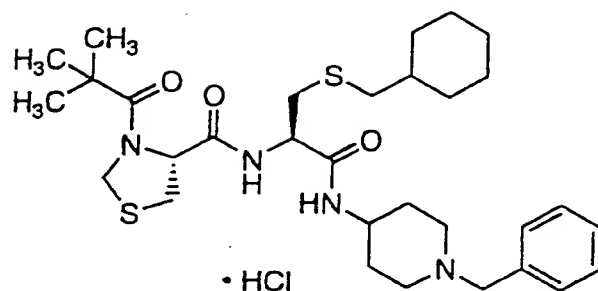
- NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.34-7.22 (m, 5H), 7.10 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.65 (br.s, 1H), 4.76-4.62 (m, 2H), 4.52-4.40 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.33 (dd, J=12.0, 3.9Hz, 1H), 3.27 (dd, J=12.0, 6.9Hz, 1H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.48 (dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 2.43 (dd, J=12.3, 6.9Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.94-1.36 (m, 10H), 1.32-1.05 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。
- 10

#### 実施例 11 ~ 実施例 11 (2)

- 15 実施例 5 で製造した化合物を、実施例 10 → 実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 11

- (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-ピバロイルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩
- 20

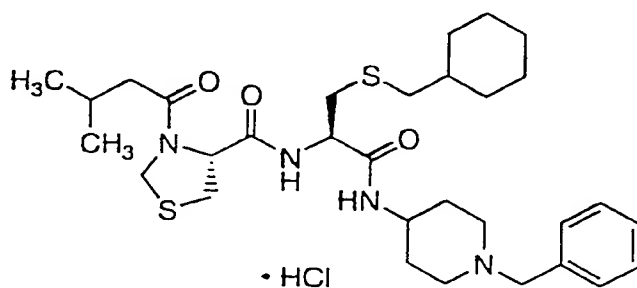


TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) : δ 10.94-10.63 (br, 1H), 8.05-7.74 (br, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 5.01 (dd, J=7.5, 4.5Hz, 1H), 4.98 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.44-4.33 (br, 1H), 4.30-4.15 (br, 2H), 3.83-3.66 (br, 1H), 3.38-3.20 (m, 3H), 3.09 (dd, J=11.5, 4.5Hz, 1H), 3.06-2.92 (br, 2H), 2.85-2.72 (br, 2H), 2.43 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.12-1.84 (br, 4H), 1.77-1.58 (m, 5H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.27-1.09 (m, 12H), 0.99-0.91 (m, 2H).

#### 10 実施例 11 (1)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - (3-メチルブチリル) チアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド・塩酸塩



15 TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

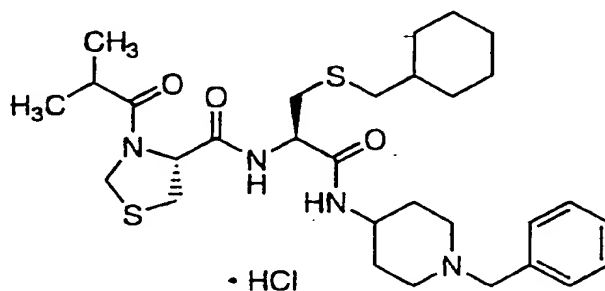
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) : δ 10.89-10.60 (br, 1H), 8.14-7.74 (br, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 3H), 4.85 (dd, J=7.0, 4.5Hz, 1H), 4.80 (d, J=9.5Hz,

1H), 4.58-4.33 (br, 2H), 4.32-4.16 (br, 2H), 3.82-3.66 (br, 1H), 3.39-3.24 (br, 3H), 3.14-3.11 (m, 1H), 3.09-2.92 (br, 2H), 2.87-2.69 (br, 2H), 2.43 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.32-2.14 (br, 2H), 2.09-1.83 (m, 5H), 1.77-1.57 (m, 5H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.26-1.10 (m, 3H), 0.99-0.92 (m, 8H)。

5

### 実施例 11 (2)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - (2 - メチルプロピオニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100°C) : δ 10.92-10.65 (br, 1H), 8.06-7.71 (br, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 4.88-4.82 (m, 2H), 4.56-4.46 (br, 1H), 4.44-4.33 (br, 1H), 4.31-4.14 (br, 2H), 3.83-3.72 (br, 1H), 3.40-3.26 (br, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.10-2.92 (br, 2H), 2.87-2.69 (br, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.43 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.00-1.83 (m, 9H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.26-0.91 (m, 11H)。

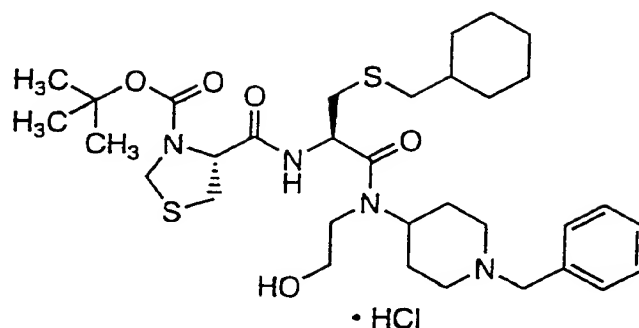
15

### 実施例 12

(2R) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - トロキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンア

20

三下・鹽酸鹽



実施例 3 (30) で製造した化合物 (160 mg) のメタノール (4 ml) 溶液に、炭酸カリウム (64 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : クロロホルム = 1 : 40) で精製した。精製物を実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物 (120 mg) を得た。

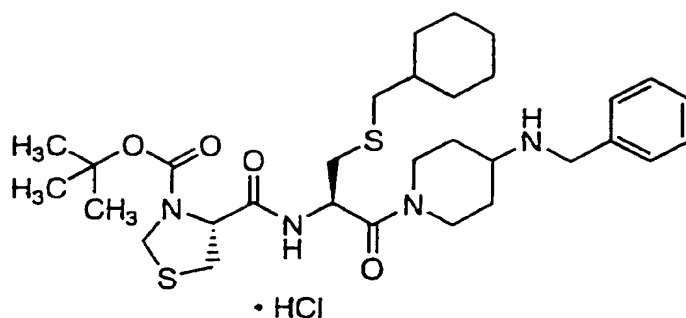
10 TLC : R f 0.34 (メタノール：クロロホルム=1 : 19) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.49 (s, 5H), 5.19-4.93 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.34-3.98 (m, 3H), 3.84-3.27 (m, 8H), 3.22-2.87 (m, 4H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.13-1.60 (m, 8H), 1.53-1.09 (m, 12H), 1.01-0.85 (m, 3H).

### 实施例 12 (1)

(4R)-N-(1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルアミノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド・塩酸塩





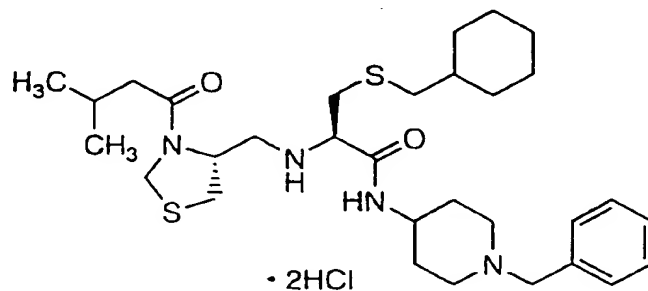
実施例 3 (32) で製造した化合物を、実施例 12 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

- 5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54-7.44 (m, 5H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.70-4.52 (m, 3H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.38-4.16 (m, 3H), 3.56-3.32 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 2H) 1.90-0.85 (m, 22H)。

#### 10 実施例 13

(2R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R) -3-(3-メチルブチリル) チアゾリジン-4-イルメチル) アミノ) プロパンアミド・2 塩酸塩



- 15 参考例 3 で製造した化合物を、実施例 4 → 実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

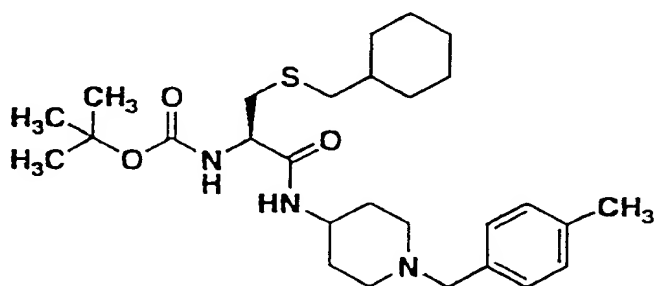
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.45 (m, 5H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 1H),  
4.42 and 4.32 (s, 2H), 4.24-4.18 and 4.09-3.94 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.42-3.22  
(m, 4H), 3.20-2.73 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.25-2.03 (m, 3H),  
5 1.98-1.62 (m, 7H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.38-1.10 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 8H).

#### 実施例 14 ~ 実施例 4 (1)

実施例 1 において、参考例 1 で製造した化合物またはそれに相当する誘導  
体に 4-アミノ-1-ベンジルピペリジンまたはそれに相当するアミン誘導  
10 体を実施例 1 と同様の目的の操作で反応させることにより、以下の本発明化  
合物を得た。

#### 実施例 14

(2R)-N-(1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-2-  
15 -tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパン  
アミド

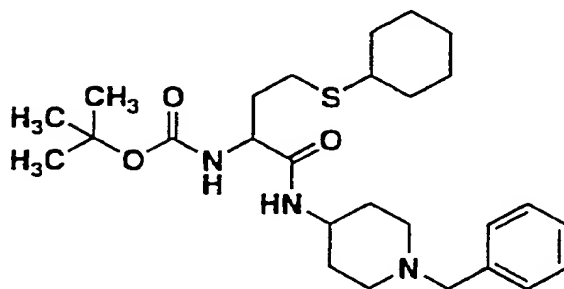


TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.21-7.10 (m, 4H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 1H),  
20 3.47 (s, 2H), 2.89-2.77 (m, 3H), 2.66 (dd, J=13.6, 7.8Hz, 1H), 2.43 (d, J=6.8Hz, 2H),  
2.31 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.86-1.12 (m, 22H), 1.03-0.84 (m, 2H).

実施例 14 (1)

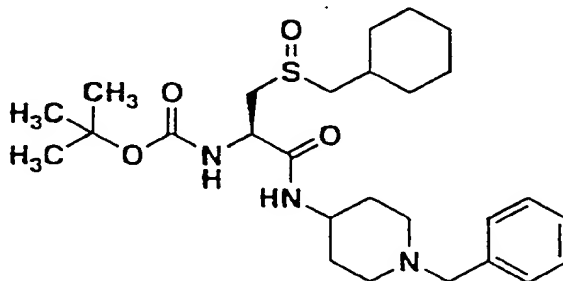
(2RS) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロヘキシルチオブタンアミド



- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.74 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;  
 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.40-7.20 (m, 5H), 6.20-6.05 (br, 1H), 5.25-5.10 (br, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.86-2.46 (m, 5H), 2.21-1.15 (m, 18H), 1.44 (s, 9H)。

10 実施例 15

(2R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルスルフィニルプロパンアミド



- 実施例 1 で製造した化合物 (900 mg) を塩化メチレン (20 ml) に  
 15 溶解し、-70℃に冷却後、m-クロロ過安息香酸 (344 mg) を加えた。  
 反応混合溶液を-70℃から-50℃に昇温しながら、3時間半攪拌した。

- 反応混合溶液に、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール：クロロホルム＝１：３０→１：１０）で精製し、下記物性値を有する本発明化合物（714mg）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (メタノール：クロロホルム＝１：９) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.33-7.22 (m, 5H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.06-2.73 (m, 4H), 2.63 (dd, J=12.9, 9.0Hz, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.00-1.02 (m, 15H), 1.44 (s, 9H) 。

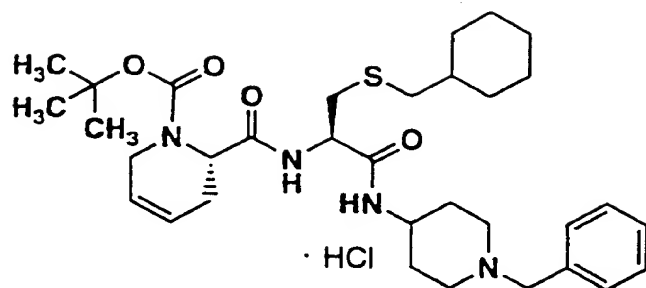
10

#### 実施例 16 ～ 実施例 16 (20)

- 実施例 1、実施例 1 (1)、実施例 1 (2)、実施例 1 (12)、実施例 14、実施例 14 (1) または実施例 15 で製造した化合物を参考例 3 → 実施例 2 (実施例 2 においては、(4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボン酸または相当する誘導体を用いた。) と同様の目的の操作に付し、さらに必要に応じて実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 16

- 20 (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2S) - 1 - t - ブトキシカルボニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

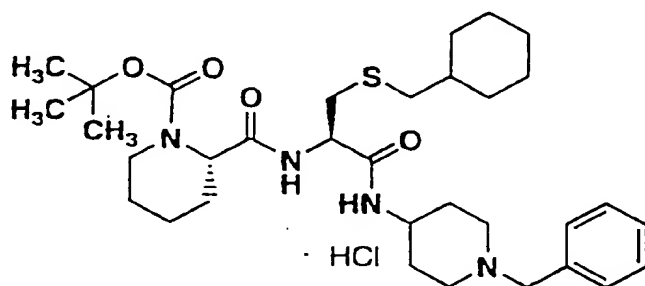


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.33-8.16 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 5H),  
 5.80-5.60 (m, 2H), 4.46-4.23 (m, 3H), 4.16-3.76 (m, 3H), 3.58-3.00 (m, 4H), 2.91-  
 5 2.35 (m, 6H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.88-1.08 (m, 20H), 1.02- 0.85 (m, 2H)。

#### 実施例 16 (1)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 メチルチオ - 2 - ( (2S) - 1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン -  
 10 2 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド · 塩酸塩

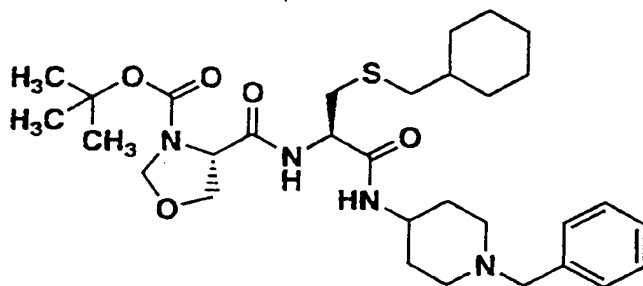


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.29 (br. s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 4.68  
 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.44 (dd, J=14.4, 7.5Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H),  
 15 3.60-3.00 (m, 5H), 2.89 (dd, J=13.2, 6.0Hz, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.44 (d,  
 J=6.9Hz, 2H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.88-1.08 (m, 24H), 1.02-0.85 (m, 2H)。

実施例 16 (2)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 ルメチルチオ - 2 - ( (4S) - 3 - t - ブトキシカルボニルオキサゾリジ  
 ン - 4 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド



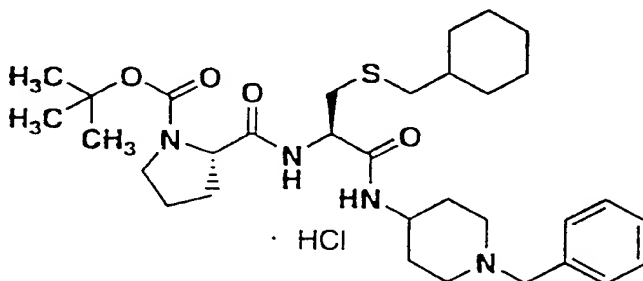
5

TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.33-7.20 (m, 6H), 6.73 (br. s, 1H), 4.96 (br. s, 1H), 4.87  
 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 4.36 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.20 (d, J=6.0Hz, 2H),  
 3.83-3.70 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.13 (br. s, 1H), 2.86-2.70 (m, 3H), 2.49-2.37 (m,  
 10 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.94-1.36 (m, 19H), 1.31-1.04 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H).

実施例 16 (3)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 ルメチルチオ - 2 - ( (2S) - 1 - t - ブトキシカルボニルピロリジン -  
 15 2 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド・塩酸塩



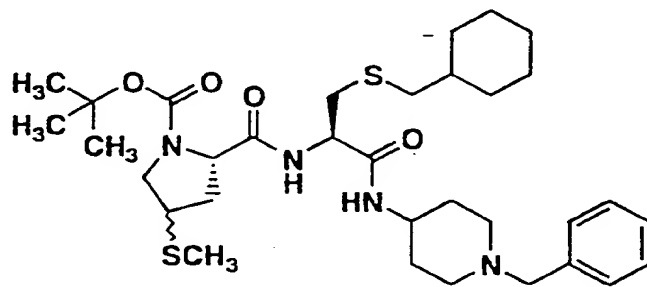
TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.44-7.89 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 5H), 4.46-4.30 (m, 3H), 4.24-4.12 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 1H), 3.60-3.02 (m, 6H), 2.94-2.66 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.32-0.82 (m, 28H)。

5

#### 実施例 16 (4)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2S, 4RS) - 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-メチルチオピロリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

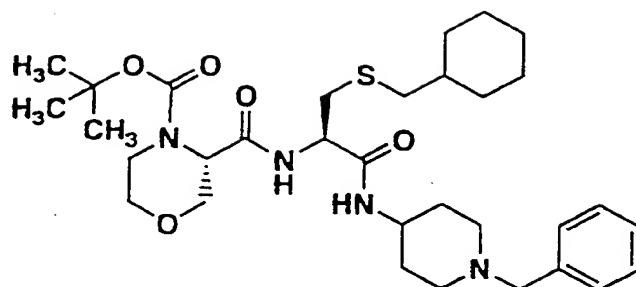
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.34-7.02 (m, 7H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.90-3.66 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.45-3.24 (m, 3H), 2.86-2.68 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 6H), 1.94-1.34 (m, 19H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-0.82 (m, 2H)。

15

#### 実施例 16 (5)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((3S) - 4-*t*-ブトキシカルボニルモルホリン-3-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

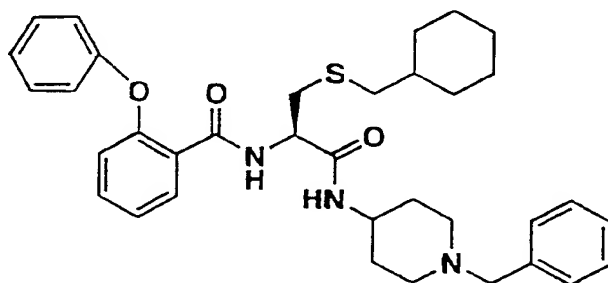


TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.32-7.22 (m, 5H), 6.96 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.47 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 3H), 3.88-3.72 (m, 3H), 3.58 (dd, J=12.0, 3.9Hz, 1H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.94-1.38 (m, 19H), 1.32-1.06 (m, 3H), 1.01-0.85 (m, 2H).

#### 実施例 16 (6)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシル  
 10 ルメチルチオ-2-(2-フェノキシベンゾイルアミノ)プロパンアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

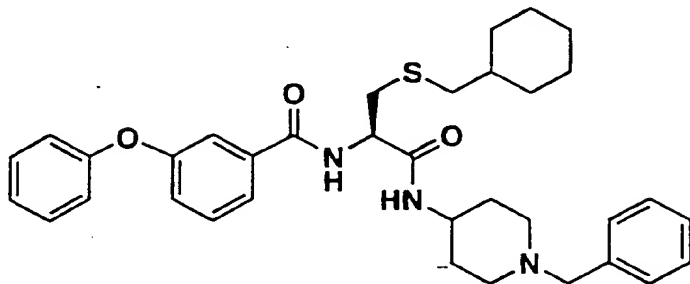
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.53 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.18 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.44-7.16 (m, 10H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.06 (dd, J=13.5, 4.8Hz, 1H), 2.77-2.70 (m, 3H), 2.46 (dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 2.40 (dd, J=12.3, 6.9Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.90-1.58 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.26-1.03 (m, 3H), 0.94-0.78 (m,



2H)。

### 実施例 16 (7)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
5    ルメチルチオ - 2 - (3 - フェノキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド

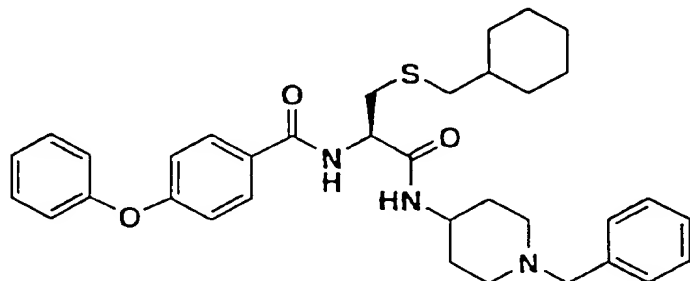


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.51-7.10 (m, 13H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.55 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.05 (dd, J=13.8, 4.2Hz, 1H), 2.80-2.72 (m, 3H), 2.58 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.53 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.98-1.40 (m, 10H), 1.31-1.05 (m, 3H), 1.01-0.86 (m, 2H)。

### 実施例 16 (8)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
15    ルメチルチオ - 2 - (4 - フェノキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド

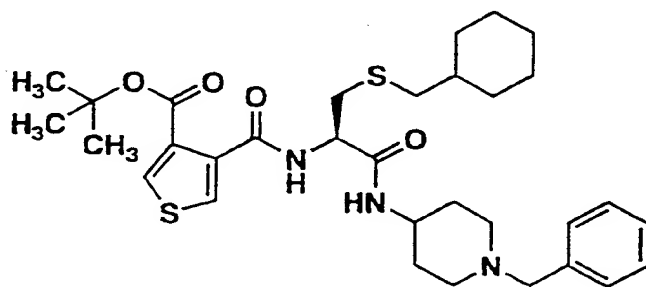


TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.83-7.76 (m, 2H), 7.44-7.14 (m, 9H), 7.08-6.97 (m, 4H),  
6.60 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.07 (dd,  
J=13.6, 4.4Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 3H), 2.60 (dd, J=12.8, 6.6Hz, 1H), 2.53 (dd,  
J=12.8, 7.0Hz, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.00-0.83 (m, 15H).

#### 実施例 16 (9)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシル  
メチルチオ-2-(3-tert-ブトキシカルボニルチオフエン-4-イルカル  
ボニルアミノ) プロパンアミド



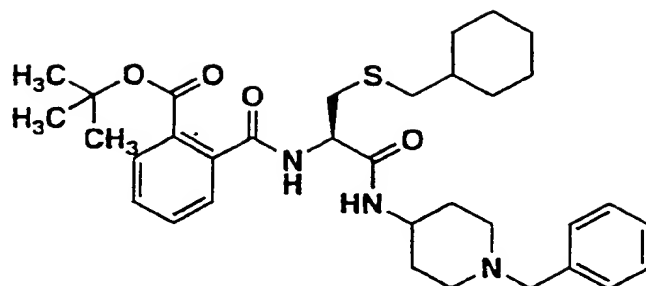
TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.06 (d,  
J=3.6Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.01 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.88-  
3.76 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.12 (dd, J=13.8, 6.0Hz, 1H), 2.95 (dd, J=13.8, 6.3Hz,  
1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.49 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.44 (dd, J=12.6, 6.6Hz, 1H),  
2.18-2.08 (m, 2H), 1.96-1.36 (m, 19H), 1.28-1.03 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H).

#### 実施例 16 (10)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシル  
メチルチオ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルベンゾイルアミノ) プロ

バンアミド

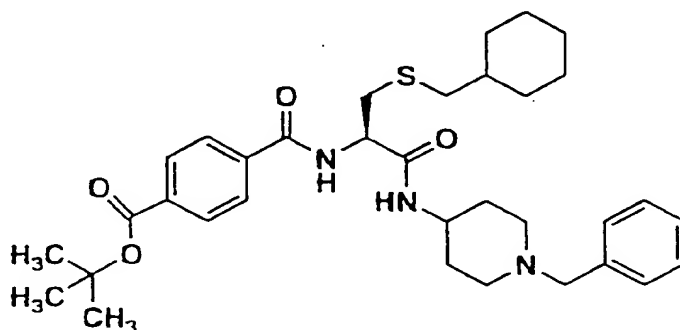


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.93-7.90 (m, 1H), 7.58-7.41 (m, 4H), 7.33-7.20 (m, 5H),  
 5 6.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.73 (dt, J=7.8, 5.7Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 1H), 3.54-3.45 (m,  
 2H), 3.27 (dd, J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.93 (dd, J=13.8, 6.0Hz, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H),  
 2.54-2.41 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.99-1.38 (m, 19H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.99-  
 0.84 (m, 2H).

#### 10 実施例 16 (11)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 メチルチオ - 2 - (4 - t - ブトキシカルボニルベンゾイルアミノ) プロ  
 バンアミド



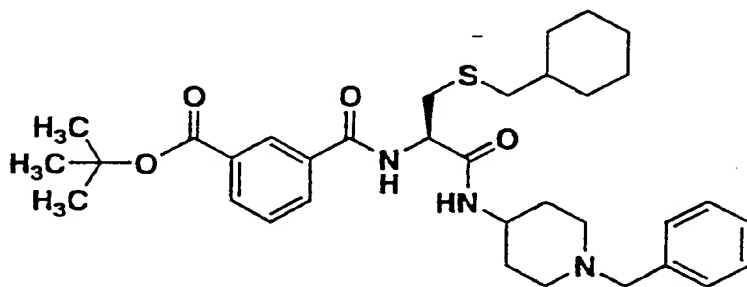
15 TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.06-8.03 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 6.57 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.08 (dd, J=14.1, 4.5Hz, 2H), 2.81-2.73 (m, 3H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.99-1.43 (m, 19H), 1.33-1.08 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 2H)。

5

#### 実施例 16 (12)

(2R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(3-t-ブトキシカルボニルベンゾイルアミノ) プロパンアミド



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

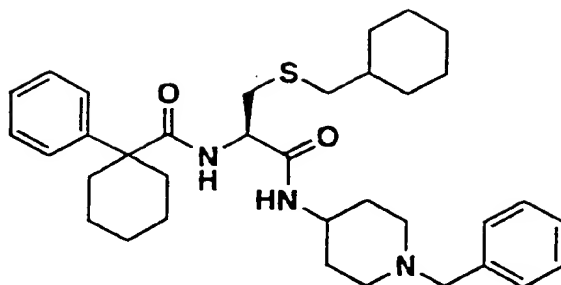
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.39 (t, J=1.8Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 6.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.08 (dd, J=14.0, 4.8Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 3H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 2H), 2.03-1.40 (m, 19H), 1.35-0.85 (m, 5H)。

15

#### 実施例 16 (13)

(2R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(1-フェニルシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

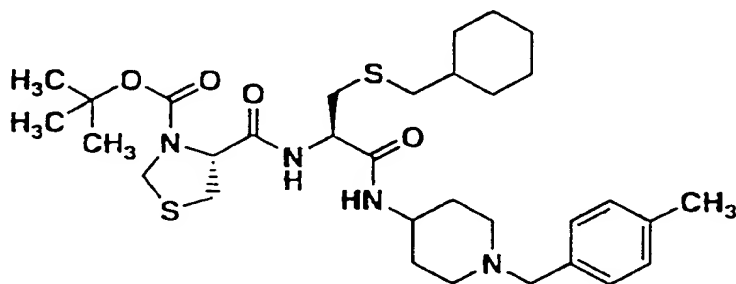


TLC : R f 0.67 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.45-7.22 (m, 10H), 6.29 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.78-3.57 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.88 (dd, J=14.0, 5.4Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.60 (dd, J=14.0, 7.2Hz, 1H), 2.42-2.22 (m, 4H), 2.18-0.79 (m, 25H).

#### 実施例 16 (14)

(2R) - N - (1 - (4 - メチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



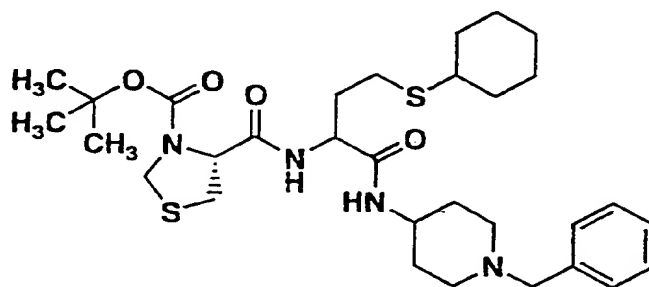
TLC : R f 0.49 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.18 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.13 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.91-2.68 (br, 4H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.88-1.77 (br, 4H), 1.76-1.36 (m, 15H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.00-

0.87 (m, 2H).

# 実施例 16 (15)

(2RS)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-シクロヘキシルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)ブタンアミド

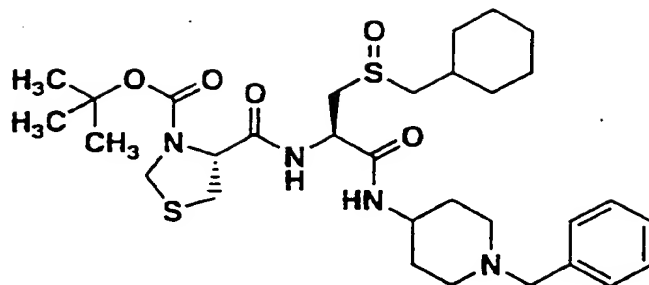


TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (メタノール:クロロホルム=1:9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.40-7.20 (m, 5H), 4.65-4.40 (m, 4H), 3.75-3.55 (m, 1H),  
 10 3.55 and 3.54 (s, 2H), 3.45-3.28 (m, 1H), 3.11 (dd, J=12.0, 4.6Hz, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.73-2.40 (m, 3H), 2.25-1.20 (m, 27H).

# 実施例 16 (16)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルスルフィニル-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

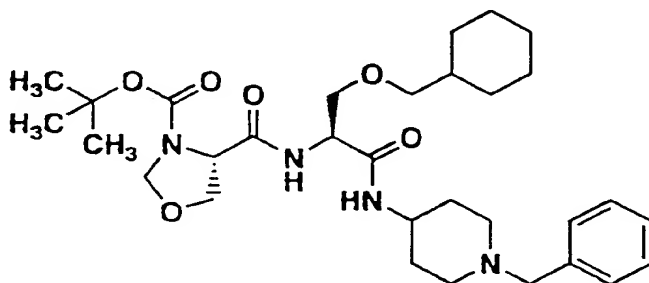


TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.34-7.20 (m, 5H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 3H),  
 3.74-3.56 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.44-3.00 (m, 4H), 2.92-2.59 (m, 4H), 2.20-1.00 (m,  
 5 17H), 1.49 (s, 9H)。

#### 実施例 16 (17)

(2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシル  
 メトキシ-2-((4S)-3-tert-ブトキシカルボニルオキサゾリジン  
 10 -4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

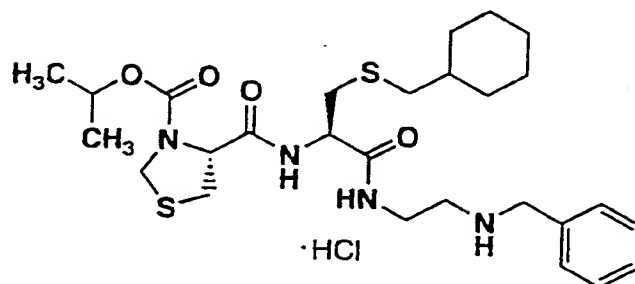


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.32-7.22 (m, 5H), 4.90-4.86 (m, 2H), 4.51-4.43 (br, 1H),  
 4.33 (dd, J=7.5, 4.5Hz, 1H), 4.22 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.07-3.96 (br, 1H), 3.71-3.56 (m,  
 15 3H), 3.51 (s, 2H), 3.25 (dd, J=9.0, 6.3Hz, 1H), 3.23 (dd, J=9.0, 6.6Hz, 1H), 2.89-  
 2.80 (br, 2H), 2.13 (dt, J=11.7, 2.4Hz, 2H), 1.84-1.39 (m, 19H), 1.31-1.09 (m, 3H),  
 0.99-0.86 (m, 2H)。

実施例 16 (18)

(2R) -N-(2-ベンジルアミノエチル) -3-シクロヘキシルメチル  
チオ-2-(4R)-3-イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン-  
4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



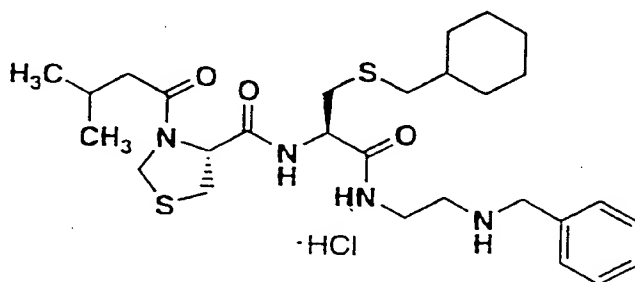
5

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (メタノール:クロロホルム=1:9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.52-7.40 (m, 5H), 4.94-4.82 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 2H),  
4.48 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.53-4.28 (br, 1H), 4.22 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.19 (d, J=13.2Hz,  
1H), 3.67-3.34 (m, 3H), 3.23-3.09 (m, 3H), 3.01-2.77 (m, 2H), 2.45 (d, J=7.2Hz, 2H),  
10 1.86-1.63 (m, 5H), 1.52-1.09 (m, 10H), 1.01-0.88 (m, 2H)。

実施例 16 (19)

(2R) -N-(2-ベンジルアミノエチル) -3-シクロヘキシルメチル  
チオ-2-(4R)-3-(3-メチルブチリル) チアゾリジン-4-イ  
15 ルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



186

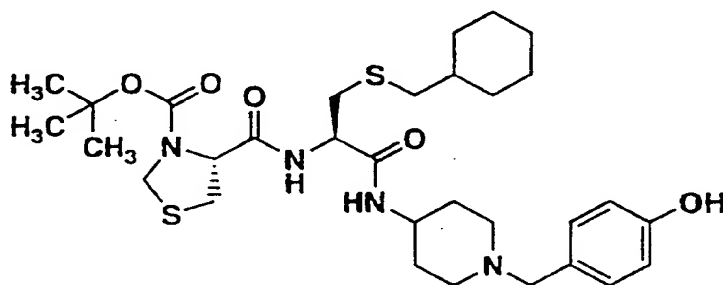


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.40-9.00 (br, 2H), 8.25-7.90 (br, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 3H), 4.88-4.80 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.37-3.27 (br, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.91 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13.5, 7.5Hz, 1H), 2.44 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.30-2.15 (br, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 5H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.26-1.09 (m, 3H), 0.99-0.90 (m, 8H)。

#### 実施例 16 (20)

- 10 (2R) - N - (1 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



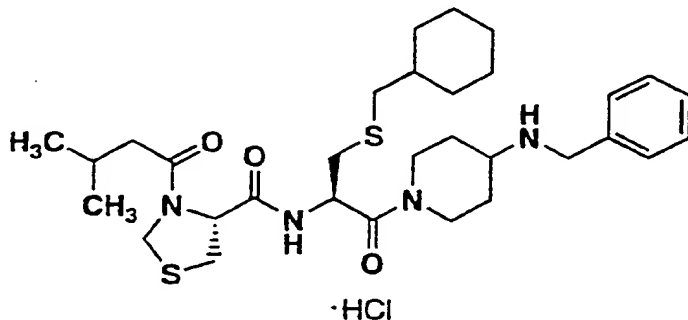
TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 3H), 3.14 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.90-2.71 (br, 4H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.89-1.77 (br, 4H), 1.75-1.37 (m, 15H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.00-0.88 (m, 2H)。

#### 20 実施例 17

(4R) - N - ((1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ベ

ンジルアミノピペリジン-1-イルカルボニル) エチル) -3-(3-メチ  
 ルブチリル) チアゾリジン-4-イルカルボキサミド・塩酸塩



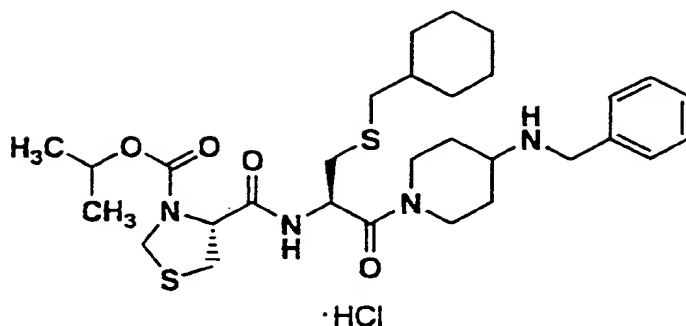
実施例 3 (32) で製造した化合物を、実施例 5 → 実施例 10 (実施例 1  
 5 0 においては、クロロギ酸イソブチルの代わりに塩化イソバレリルを用い  
 た。) → 実施例 12 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有  
 する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (メタノール : 塩化メチレン = 7 : 93) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.55-7.43 (m, 5H), 5.07-4.93 (m, 1H), 4.90-4.72 (m, 2H),  
 10 4.70-4.50 (m, 2H), 4.42-4.10 (m, 3H), 3.56-3.08 (m, 4H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.82-  
 2.66 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 7H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.60-1.36 (m, 2H), 1.36-1.09 (m,  
 3H), 1.04-0.88 (m, 8H)。

#### 実施例 18

15 (4R) -N-( (1R) -2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベン  
 ジルアミノピペリジン-1-イルカルボニル) エチル) -3-イソプロピ  
 ルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド・塩酸塩



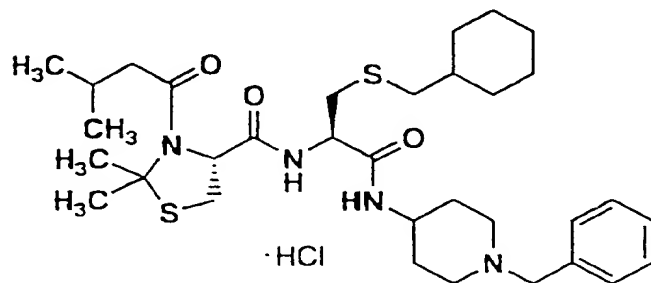
実施例 1 (29) で製造した化合物を、参考例 3 → 実施例 2 (実施例 2 においては、(4R) - 3 - t-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボン酸の代わりに (4R) - 3 - イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボン酸を用いた。) → 実施例 12 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (メタノール : 塩化メチレン = 7 : 93) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58-7.40 (m, 5H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.93-4.80 (m, 1H), 4.73-4.57 (m, 3H), 4.48 (d, J=9Hz, 1H), 4.36-4.16 (m, 3H), 3.56-3.05 (m, 4H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 6H), 1.61-1.37 (m, 2H), 1.36-1.10 (m, 9H), 1.03-0.88 (m, 2H).

#### 実施例 19

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (3 - メチルブチリル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



参考例 3 で製造した化合物を実施例 2（実施例 2 においては、（4 R）－  
3－t－ブトキシカルボニルチアゾリジン－4－イルカルボン酸の代わりに  
（4 R）－2，2－ジメチルチアゾリジン－4－イルカルボン酸・塩酸塩を  
用いた。）→実施例 10（実施例 10 においては、クロロギ酸イソブチルの  
5 代わりに塩化イソバレリルを用いた。）→実施例 8 と同様の目的の操作に付  
すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.26（メタノール：塩化メチレン＝7：93）；

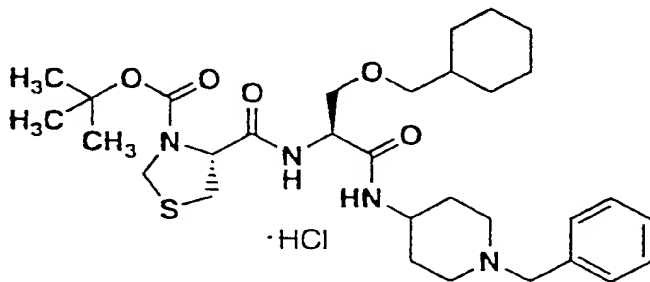
NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 7.58-7.43 (m, 5H), 4.95-4.88 and 4.50-4.28 (m, 1H),  
4.50-4.28 (m, 3H), 4.10-3.83 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 3H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.95-  
10 2.70 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.27-1.98 (m, 5H), 1.90-1.60 (m, 10H), 1.53-1.35  
(m, 1H), 1.35-1.08 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 11H)。

#### 実施例 20～実施例 20（2）

実施例 3（8）、実施例 3（9）または実施例 3（27）で製造した化合  
15 物を、実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物  
を得た。

#### 実施例 20

（2 S）－N－（1－ベンジルピペリジン－4－イル）－3－シクロヘキシ  
20 ルメトキシ－2－（（4 R）－3－t－ブトキシカルボニルチアゾリジン－  
4－イルカルボニルアミノ）プロパンアミド・塩酸塩



190

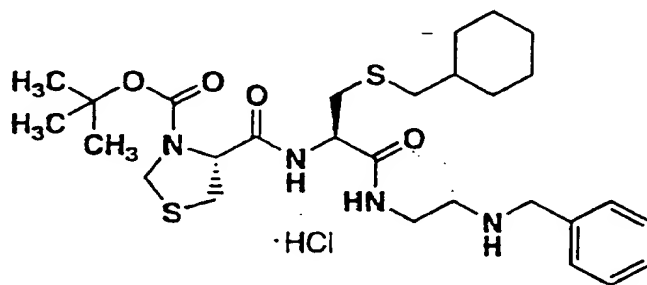
TLC : R f 0.39 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.43 (m, 5H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.79-3.05 (m, 10H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.96-1.62 (m, 7H), 1.60-1.36 (m, 10H), 1.33-1.10 (m, 3H), 1.02-0.83 (m, 2H)。

5

### 実施例 20 (1)

(2R) - N - (2-ベンジルアミノエチル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩



10

TLC : R f 0.50 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

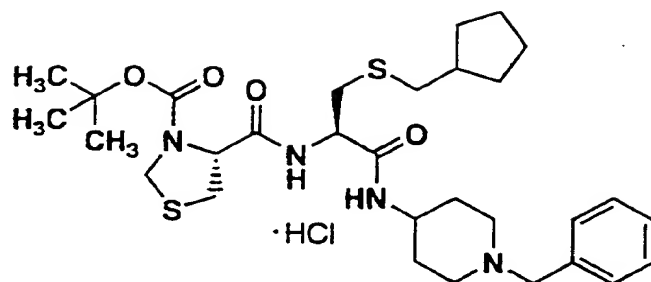
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53-7.43 (m, 5H), 4.63-4.59 (m, 2H), 4.45 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.39-4.28 (br, 1H), 4.27 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.23 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.74-3.32 (br, 3H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.99-2.74 (br, 2H), 2.45 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.85-1.63 (m, 5H), 1.47-1.37 (m, 10H), 1.34-1.09 (m, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H)。

15

### 実施例 20 (2)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン - 4-イル) - 3-シクロペンチルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

20



TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) ;

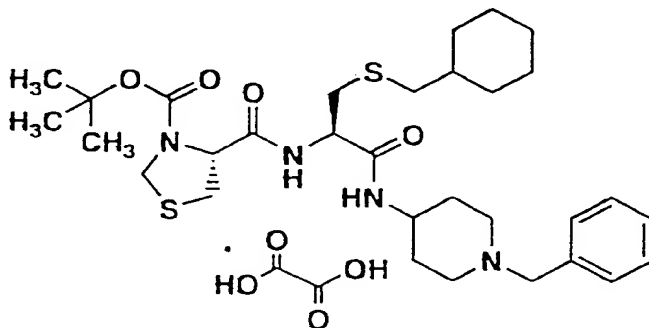
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.60-7.43 (m, 5H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H),  
 4.31 (s, 2H), 4.02-3.84 (m, 1H), 3.58-3.02 (m, 6H), 2.98-2.72 (m, 2H), 2.57 (d,  
 5 J=8Hz, 2H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.71-1.35 (m, 14H), 1.33-1.13 (m,  
 2H).

#### 実施例 21 ~ 実施例 21 (5)

実施例 2、実施例 3 (8) または実施例 3 (9) で製造した化合物を、公  
 10 知の方法によって相当する塩に変換して、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 21

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシ  
 ルメチルチオ-2-((4R) - 3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン  
 15 -4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・シュウ酸塩

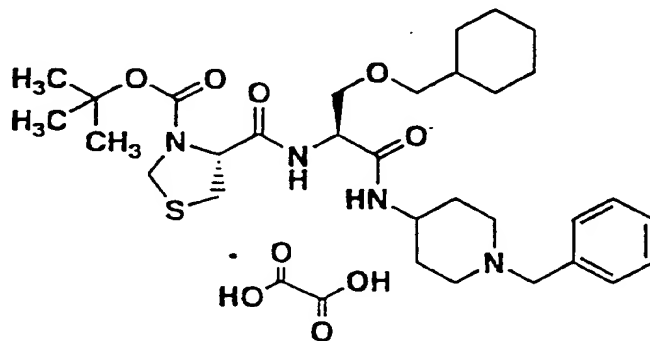


TLC : R f 0.69 (メタノール : クロロホルム = 1 : 14) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53-7.43 (m, 5H), 4.62 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.57 (dd, J=7.2, 4.5Hz, 1H), 4.47 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.52-3.30 (m, 3H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H),  
 5 2.15-2.03 (m, 2H), 1.93-1.60 (m, 7H), 1.52-1.08 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.02-0.86 (m, 2H)。

### 実施例 21 (1)

(2S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシル  
 10 ルメトキシ - 2 - ((4R) - 3 - t-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・シュウ酸塩

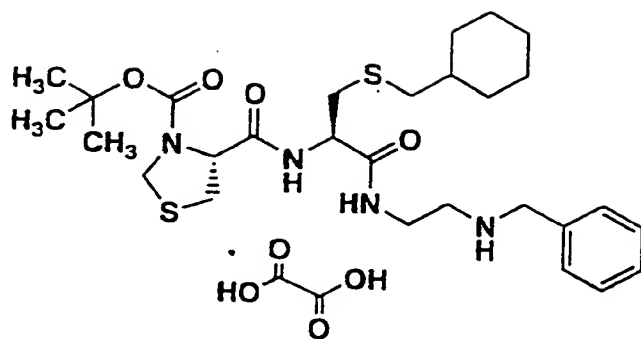


TLC : R f 0.44 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48 (s, 5H), 4.64-4.36 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.01-3.84  
 15 (m, 1H), 3.80-3.04 (m, 10H), 2.18-0.80 (m, 24H)。

### 実施例 21 (2)

(2R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチル  
 チオ - 2 - ((4R) - 3 - t-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イ  
 20 ルカルボニルアミノ) プロパンアミド・シュウ酸塩

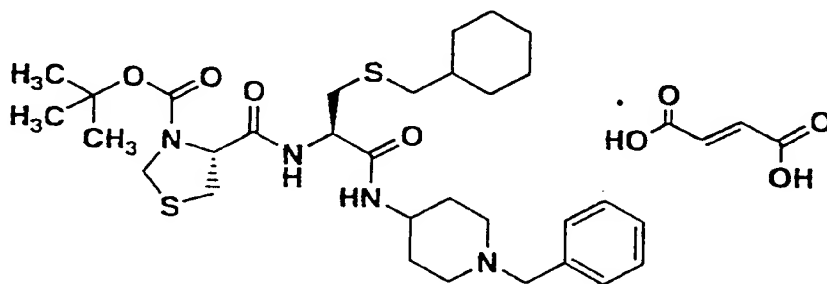


TLC : R f 0.45 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.51-8.14 (br, 2H), 7.48-7.38 (m, 5H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.41-3.24 (m, 3H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.79-2.55 (m, 2H), 2.38 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 1.75-1.56 (m, 5H), 1.41-1.24 (m, 10H), 1.23-1.03 (m, 3H), 0.92-0.80 (m, 2H).

### 実施例 21 (3)

(2R) -N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R) -3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・フマル酸塩



TLC : R f 0.69 (メタノール : クロロホルム = 1 : 14) ;

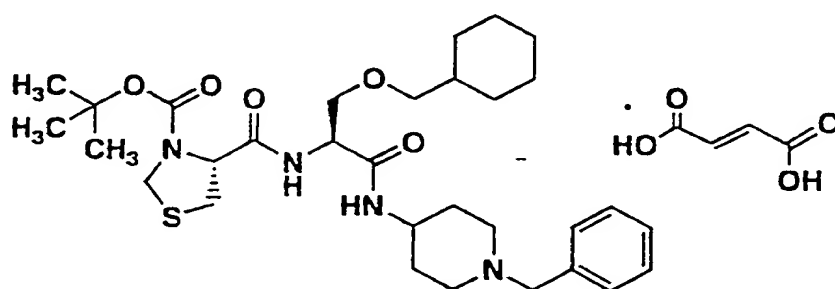
NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.50-7.42 (m, 5H), 6.70 (s, 2H), 4.62 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (dd,  $J=7.1, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 4.47 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.73 (m, 4H), 2.44 (d,



J=6.9Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.88-1.60 (m, 7H), 1.55-1.08 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.02-0.87 (m, 2H)。

#### 実施例 21 (4)

- 5 (2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・フマル酸塩

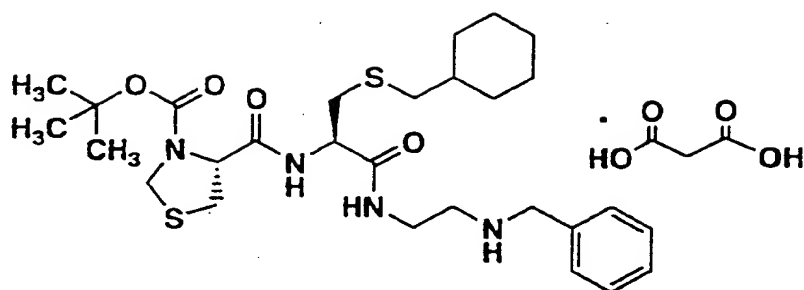


TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (メタノール:クロロホルム=1:19) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.45 (s, 5H), 6.70 (s, 2H), 4.64-4.36 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.97-3.79 (m, 1H), 3.76-3.54 (m, 2H), 3.43-3.22 (m, 5H), 3.13 (dd, J=12.0, 4.6Hz, 1H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.90-1.10 (m, 20H), 1.04-0.80 (m, 2H)。

#### 実施例 21 (5)

- 15 (2R)-N-(2-ベンジルアミノエチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・マロン酸塩

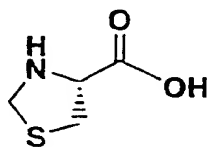


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.39-8.00 (br, 1H), 7.62-7.32 (m, 6H), 4.64 (t, J=5.0Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.39 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.19 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.13 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.71-3.38 (br, 2H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.38 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.54-1.35 (m, 10H), 1.28-1.05 (m, 3H), 0.94-0.83 (m, 2H)。

#### 参考例 4

##### 10 (4R) -チアゾリジン-4-イルカルボン酸



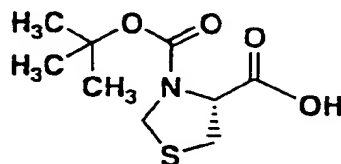
L-システイン (100.22 g) の水溶液 (180 ml) に、氷冷下、35% ギ酸溶液 (85.0 ml) を滴下し、1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、得られた結晶をエタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、下記物性値を有する標題化合物 (105.4 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

NMR (D<sub>2</sub>O) :  $\delta$  4.32 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.30 (1H, dd, J = 7.5, 5.7Hz), 4.20 (1H, d, J=10.2Hz), 3.28 (1H, dd, J=12.0, 7.5Hz), 3.18 (1H, dd, J = 12.0, 5.7Hz)。

参考例 5

(4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボン酸



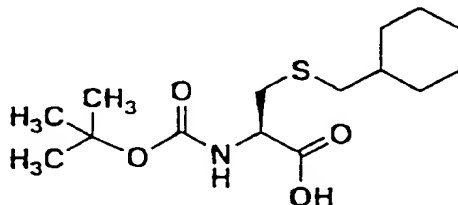
- 参考例 4 で製造した化合物 (122 g) のエタノール (500 ml) 溶液  
 5 に室温で 2 N - 水酸化ナトリウム水溶液 (460 ml) を加えた。この溶液  
 に氷冷下、ジ - t - ブチルジカーボネート (230 ml) を滴下した。反応  
 混合溶液を 1 時間半撹拌した後、減圧下濃縮し、氷冷下、2 N - 塩酸で中和  
 し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ  
 シウムで乾燥後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (214 g)  
 10 を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.80-4.62 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.43-4.38 (1H, m), 3.44-3.32 (1H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 1.47 and 1.43 (9H, s)。

15 参考例 6

(2R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチル  
 チオプロパン酸

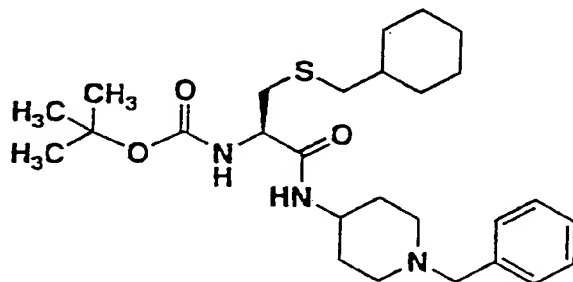


L - システイン (4.24 g) のエタノール (35 ml) 溶液に、2 N - 水酸

- 化ナトリウム水溶液（35 ml）を加えた。この溶液を還流させた後に（ブ  
ロモメチル）シクロヘキサン（5.4 ml）を加えた。反応混合溶液を4時間攪  
拌した後、ジ-tert-ブチルジカーボネート（8.8 ml）を滴下し、2時間攪拌  
した。減圧下、エタノールを留去し、氷冷下、2N-塩酸を加えて酸性にし、  
5 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウ  
ムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物（10.5 g）を得た。なお、この標題  
化合物は参考例1で製造した化合物と同一である。

### 実施例 2 2

- 10 (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシ  
カルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

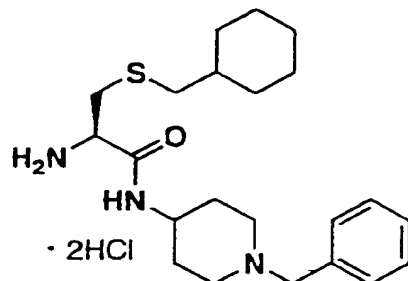


- 参考例6で製造した化合物（316 g）のジメチルホルムアミド（950  
ml）溶液に、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（153 g）、  
15 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン（20.4 ml）および1-エチル-3-  
-（3-ジメチルアミノプロピル）-カルボジイミド・塩酸塩（230 g）  
を順次加え、2時間半攪拌した。反応混合液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽  
出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗  
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲ  
20 ルカラムクロマトグラフィー（メタノール：塩化メチレン=1：19）で精  
製し、本発明化合物（425 g）を得た。なお、この本発明化合物は実施例

1 で製造した化合物と同一である。

### 参考例 7

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - アミノ - 3 -  
5 シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド・2 塩酸塩



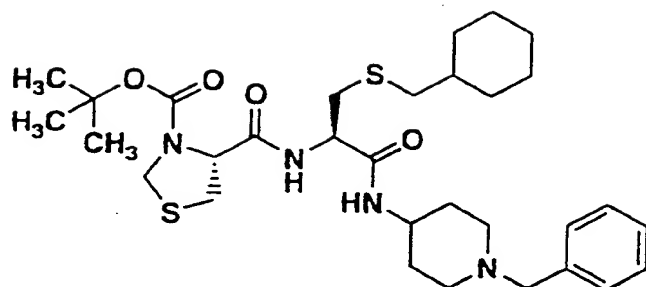
実施例 2 2 で製造した化合物 (4 2 3 g) に室温下、4 N - 塩化水素 - ジ  
オキサン溶液 (1600ml) を加え、3 時間攪拌した後、減圧下濃縮し、得ら  
れた固体をエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (4 2 7 g)  
10 を得た。なお、この標題化合物は参考例 3 で製造した化合物と同一である。

TLC : R<sub>f</sub> 0.49 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.61-7.47 (m, 5H), 4.42 and 4.30 (s, 2H), 4.25-4.14 and  
4.02-3.91 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.38-3.32 and 3.12-2.84 (m, 4H), 2.65-2.45  
(m, 2H), 2.19-1.83 (m, 6H), 1.74-1.63 (m, 3H), 1.58-1.41 (m, 1H), 1.36-1.09 (m, 3H),  
15 1.05-0.90 (m, 2H)。

### 実施例 2 3

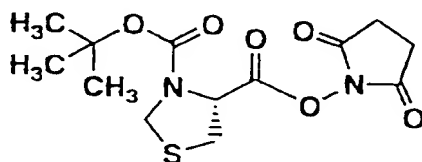
(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシ  
ルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン  
20 - 4 - イルカルボニルアミノ ) プロパンアミド



- 参考例 7 で製造した化合物 (426 g) のジメチルホルムアミド (1000ml) 溶液に、氷冷下、N-メチルモルホリン (190ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (132g)、参考例 5 で製造した化合物 (202g) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 (199g) を順次加えた。反応混合溶液を 3 時間攪拌後、氷水 (4000ml) および酢酸エチル (1000ml) にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体にエタノールおよび水を加えて再結晶し、本発明化合物 (420g) を得た。なお、この本発明化合物は実施例 2 で製造した化合物と同一である。

#### 参考例 8

- (4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸・2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル



参考例 5 で製造した化合物 (233g) および N-ヒドロキシスクシンイミド (126.5g) のジメチルホルムアミド (1000ml) 溶液に氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 (210.9

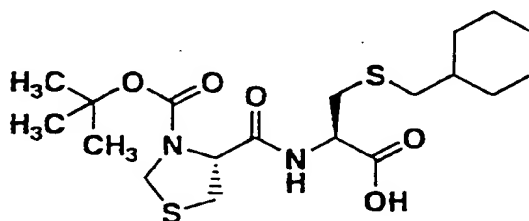
g)を加えた。反応混合溶液を3時間攪拌した後、氷水(3000ml)にあげ、析出した結晶を減圧下ろ取した。ろ取物を氷水で洗浄し、減圧下乾燥した。残留物をイソプロピルアルコールで再結晶し、下記物性値を有する標題化合物(322.2g)を得た。

5 TLC : R<sub>f</sub> 0.70 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.25-5.10 and 5.00-4.85 (m, 1H), 4.75-4.40 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 1.49 (s, 9H)。

#### 参考例 9

10 (2R)-2-( (4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ ) -3-シクロヘキシルメチルチオプロパン酸



L-システイン(30.3g)のエタノール(500ml)懸濁液に2N-水酸化ナトリウム水溶液(250ml)を加えた。この溶液に(ブロモメチル)シクロヘキサン(40.1ml)を加えた。反応混合溶液を2時間還流した後室温に冷却し、参考例8で製造した化合物(82.6g)およびジメチルホルムアミド(50ml)を加えた。反応混合溶液を3時間攪拌した後減圧下濃縮した。得られた残渣に氷と2N-塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、下記物性値を有する標題化合物(109.2g)を得た。

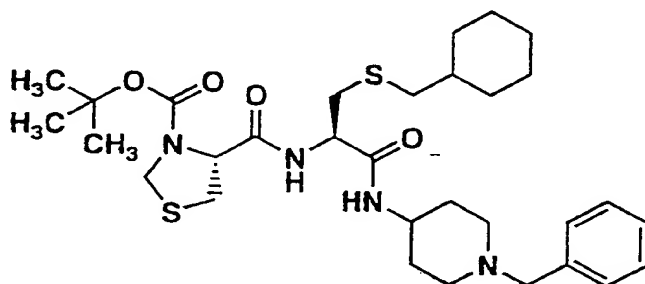
TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (メタノール : クロロホルム = 1 : 10) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.83-4.57 (m, 3H), 4.48-4.37 (m, 1H), 3.47-3.14 (m, 2H),

2.99 (d, J = 6Hz, 2H), 2.43 (d, J = 7Hz, 2H), 1.86-1.56 (m, 5H), 1.56-1.370 (m, 10H),  
1.34-1.05 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H)。

#### 実施例 2 4

- 5 (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド



- 参考例 9 で製造した化合物 (108.2 g) のアセトニトリル (1200ml) 溶液  
10 に、氷冷下、N - メチルモルホリン (27.5ml) およびクロロギ酸イソブチル (32.4ml) を順次滴下した。反応混合溶液を 30 分間、氷冷下で攪拌し、  
4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン (47.6 g) のアセトニトリル (500  
ml) 溶液を滴下した。反応混合溶液を 30 分攪拌した後、水 (7000ml)  
にあげ、析出物を減圧下ろ取した。ろ取物を水で洗浄後、イソプロピルアル  
15 コール (1000ml) を加えて再結晶し、本発明化合物 (98.3 g) を得た。な  
お、この本発明化合物は実施例 2 および実施例 2 3 で製造した化合物と同一  
である。

#### 製剤例 1

- 20 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。



- ・ (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド .....5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) .....0.2 g
- 5 ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) .....0.1 g
- ・ 微結晶セルロース .....4.7 g

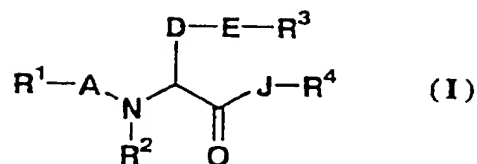
### 製剤例 2

- 以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml
- 10 ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

- ・ (2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド .....2.00 g
- 15 ・ マンニトール ..... 20 g
- ・ 蒸留水 ..... 500 ml

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



5 [式中、

R<sup>1</sup>は、

1) C 1～15アルキル基、

2) C 1～8アルコキシ基、

3) フェニル基、

10 4) C 3～8シクロアルキル基、

5) ヘテロ環基、

6) フェニル基、C 3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基、

7) フェニル基、C 3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルコキシ基、または

15 8) フェニル基、C 3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC 2～4アルケニル基を表わし、

上記R<sup>1</sup>基中のすべてのフェニル基、C 3～8シクロアルキル基、およびヘテロ環基は以下の (i) ～ (xi) から選択される1～3個の基で置換されても

20 よく：

(i) C 1～4アルキル基、

(ii) C 1～4アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

- (iv) フェノキシ基、  
(v) ベンジルオキシ基、  
(vi)  $-SR^5$ 基（基中、 $R^5$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。））、  
5 (vii) C 2～5アシル基、  
(viii) ハロゲン原子、  
(ix) C 1～4アルコキシカルボニル基、  
(x) ニトロ基、  
(xi)  $-NR^6R^7$ 基（基中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して、水素原子、  
10 C 1～4アルキル基、またはC 1～4アルコキシカルボニル基を表わすか、または $R^6$ と $R^7$ は結合している窒素原子と一緒にあって、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環を表わす。））、  
Aは、単結合、 $-CO-$ 基または $-SO_2-$ 基を表わし、  
15  $R^2$ は、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1～4アルキル基を表わし、  
Dは、C 1～4アルキレン基、またはC 2～4アルケニレン基を表わし、  
Eは、  
1)  $-COO-$ 基、  
20 2)  $-OCO-$ 基、  
3)  $-CONR^8-$ 基（基中、 $R^8$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。））、  
4)  $-NR^9CO-$ 基（基中、 $R^9$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。））、  
25 5)  $-O-$ 基、  
6)  $-S-$ 基、

- 7)  $-SO-$ 基、  
8)  $-SO_2-$ 基、  
9)  $-NR^{10}-$ 基（基中、 $R^{10}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。） 、  
5 10)  $-CO-$ 基、  
11)  $-SO_2NR^{11}-$ 基（基中、 $R^{11}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。） 、または  
12)  $-NR^{12}SO_2-$ 基（基中、 $R^{12}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。） を表わし、  
10  $R^3$ は、  
1) 炭素環基、  
2) ヘテロ環基、または  
3) 炭素環基、またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、  
上記 $R^3$ 基中のすべての炭素環基、およびヘテロ環基は以下の (i) ～ (xi)  
15 から選択される1～3個の基で置換されてもよく：  
(i) C 1～4アルキル基、  
(ii) C 1～4アルコキシ基、  
(iii) フェニル基、  
(iv) フェノキシ基、  
20 (v) ベンジルオキシ基、  
(vi)  $-SR^{13}$ 基（基中、 $R^{13}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。） 、  
(vii) C 2～5アシル基、  
(viii) ハロゲン原子、  
25 (ix) C 1～4アルコキシカルボニル基、  
(x) ニトロ基、

- (xi)  $-NR^{14}R^{15}$  基 (基中、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または  $R^{14}$  と  $R^{15}$  は結合している窒素原子と一緒にあって、別に 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を表わす。)、
- J は  $J^1$  または  $J^2$  を表わし、
- $J^1$  は、
- 1)  $-O-$  基、または
  - 2)  $-NR^{16}-$  基 (基中、 $R^{16}$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、
- $J^2$  は、
- 1)  $-NR^{17}-$  基 (基中、 $R^{17}$  は 1 個のフェニル基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基、 $NR^{18}R^{19}$  基 (基中、 $R^{18}$  および  $R^{19}$  はそれぞれ独立して、水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、水酸基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、 $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-(C 1 \sim 4 \text{ アルキル})$  基、または  $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-(C 2 \sim 5 \text{ アシル})$  基を表わす。)、
  - 2)  $-NR^{20}-NR^{21}-$  基 (基中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ独立して、水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、
  - 3)  $-NR^{22}-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-NR^{23}-$  基 (基中、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  はそれぞれ独立して、水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、
  - 4)  $-NR^{24}-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-$  基 (基中、 $R^{24}$  は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、または

5)  $-NR^{25}-$  (C 1 ~ 4 アルキレン)  $-S-$  基 (基中、 $R^{25}$  は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換されてもよい C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、

$R^{4-1}$  は  $R^{4-1-1}$ 、 $R^{4-1-2}$  または  $R^{4-1-3}$  を表わし、

5  $R^{4-1-1}$  は、

1) C 1 ~ 8 アルキル基、

2) 炭素環基、

3) ヘテロ環基、

4) 下記 (i) ~ (v) から選択される 1 ~ 3 個の基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基；

(i) 炭素環基、

(ii) ヘテロ環基、

(iii)  $COOR^{26}$  基 (基中、 $R^{26}$  は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基 (基中、フェニルは C 1 ~ 4 アルコキシ基で置換されてもよい。))、

(iv)  $SR^{27}$  基 (基中、 $R^{27}$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

(v)  $OR^{28}$  基 (基中、 $R^{28}$  は水素原子、または C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、

20 また、J が  $-NR^{17}-$  基、 $-NR^{20}-NR^{21}-$  基、または  $-NR^{22}-$  (C 1 ~ 4 アルキレン)  $-NR^{23}-$  基を表わすとき、 $R^{4-1}$  と  $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$  と  $R^{21}$  および  $R^{4-1}$  と  $R^{23}$  はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよく、

上記  $R^{4-1}$  基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および、 $R^{4-1}$  と  $R^{17}$ 、 $R^{4-1}$  と  $R^{21}$  および  $R^{4-1}$  と  $R^{23}$  が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基は以下の (i) ~ (xi) から選択される 1 ~ 3 個の基で

置換されてもよく：

- (i) C 1～4 アルキル基、
- (ii) C 1～4 アルコキシ基、
- (iii) フェニル基、
- 5 (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi)  $-SR^{29}$  基（基中、 $R^{29}$  は水素原子、または C 1～4 アルキル基を表わす。）、
- (vii) C 2～5 アシル基、
- 10 (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C 1～4 アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、
- (xi)  $-NR^{30}R^{31}$  基（基中、 $R^{30}$  および  $R^{31}$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、または C 1～4 アルコキシカルボニル基
- 15 を表わすか、または  $R^{30}$  と  $R^{31}$  は結合している窒素原子と一緒にあって、別に 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5～7 員の飽和ヘテロ環を表わす。）

$R^{4-2}$  は、

- 1) 炭素環基、
- 20 2) ヘテロ環基、
- 3) 下記 (i) ～ (v) から選択される 1～3 個の基で置換された C 1～8 アルキル基；
- (i) 炭素環基、
- (ii) ヘテロ環基、
- 25 (iii)  $COOR^{32}$  基（基中、 $R^{32}$  は水素原子、または 1 個のフェニル基で置換された C 1～4 アルキル基（基中、フェニルは C 1～4 アルコキ

シ基で置換されてもよい。）、

(iv)  $\text{SR}^{33}$ 基（基中、 $\text{R}^{33}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、

(v)  $\text{OR}^{34}$ 基（基中、 $\text{R}^{34}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、

また、Jが $-\text{NR}^{16}$ -基、 $-\text{NR}^{17}$ -基、 $-\text{NR}^{20}-\text{NR}^{21}$ -基、または $-\text{NR}^{22}-(\text{C} 1\sim 4\text{アルキレン})-\text{NR}^{23}$ -基を表わすとき、 $\text{R}^{4-2}$ と $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{4-2}$ と $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{4-2}$ と $\text{R}^{21}$ および $\text{R}^{4-2}$ と $\text{R}^{23}$ はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよく、

10 上記 $\text{R}^{4-2}$ 基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および $\text{R}^{4-2}$ と $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{4-2}$ と $\text{R}^{17}$ 、 $\text{R}^{4-2}$ と $\text{R}^{21}$ および $\text{R}^{4-2}$ と $\text{R}^{23}$ が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基のうち、少なくとも1つの環は1個の水酸基または1個の $-\text{O}-(\text{C} 1\sim 4\text{アルキレン})-\text{O}-(\text{C} 1\sim 4\text{アルキル})$ 基で置換されており、さらに以下の(i)～(xiii)から選択される1～2  
15 個の基で置換されてもよく：

(i) C 1～4アルキル基、

(ii) C 1～4アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

(iv) フェノキシ基、

20 (v) ベンジルオキシ基、

(vi)  $-\text{SR}^{35}$ 基（基中、 $\text{R}^{35}$ は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、

(vii) C 2～5アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

25 (ix) C 1～4アルコキシカルボニル基、

(x) ニトロ基、



- (xi)  $-NR^{36}R^{37}$  基 (基中、 $R^{36}$  および  $R^{37}$  はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、または C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または  $R^{36}$  と  $R^{37}$  は結合している窒素原子と一緒にあって、別に 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を表わす。)、

(xii) 水酸基、

(xiii)  $-O-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-(C 1 \sim 4 \text{ アルキル})$  基、  
 $R^{4-3}$  は  $-L-M$  基を表わし、

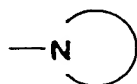
$-L-$  は、

- 10 1)  $-(1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよい炭素環})-$  基、  
 2)  $-(1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよいヘテロ環})-$  基、または  
 3)  $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-(1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環})-$  基を表わし、

また、J が  $-NR^{16}-$  基、 $-NR^{17}-$  基、 $-NR^{20}-NR^{21}-$  基、または  
 15  $-NR^{22}-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-NR^{23}-$  基を表わすとき、L と  $R^{16}$ 、  
 L と  $R^{17}$ 、L と  $R^{21}$  および L と  $R^{23}$  はそれぞれ結合している窒素原子と一緒に  
 になって、 $-(1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよいヘテロ環})-$  基を表わ  
 してもよく、

M は、

- 20 1)  $1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよい炭素環基またはヘテロ環基}$  (た  
 だし、炭素環基がフェニル基を表わすときは少なくとも 1 個の置換基で置  
 換されているものとし、ヘテロ環基が



で示されるように窒素原子から L 基に結合し、かつ別に 1 個の窒素原子  
 25 または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環を表わす

ときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとする)、

2) 以下の (i) ~ (ii) から選択される1~2個の基で置換されたC 1~4アルキル基;

(i) 1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環基、

5 (ii) 1~3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環基、

3) -O- (1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基 (ただし、炭素環がフェニル基を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとする)、

4) -S- (1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基、

10 5) -NR<sup>38</sup>- (1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基 (基中、R<sup>38</sup>は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1~4アルキル基を表わす。)、

15 6) -O-CH<sub>2</sub>- (1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環) 基 (ただし、炭素環がフェニル基を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとする)、

7) -O- (C 2~4アルキレン) - (1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環) 基、

8) -O- (C 1~4アルキレン) - (1~3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環) 基、

9) -S- (C 1~4アルキレン) - (1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基、

10) -NR<sup>39</sup>- (C 1~4アルキレン) - (1~3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基 (基中、R<sup>39</sup>は水素原子、1個のフェニル基で置換されてもよいC 1~4アルキル基、または1~3個のハロゲン原子で置換されてもよいC 2~5アシル基を表わす。) または

1 1)  $-CO-$  (1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環) 基を表わし、

上記LおよびM基中の炭素環基およびヘテロ環基、およびLと $R^{16}$ 、Lと $R^{17}$ 、Lと $R^{21}$ およびLと $R^{23}$ が結合している窒素原子と一緒に表わ

5 すヘテロ環基の置換基は以下の (i) ～ (xiv) から選択される；

(i) C 1～4アルキル基、

(ii) C 2～4アルケニル基、

(iii) 水酸基、

(iv) C 1～4アルコキシ基、

10 (v)  $-(C 1～4アルキレン)-OH$ 基、

(vi)  $-O-(C 1～4アルキレン)-O-(C 1～4アルキル)$  基、

(vii) ハロゲン原子、

(viii)  $NR^{40}R^{41}$ 基 (基中、 $R^{40}$ および $R^{41}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、またはC 1～4アルコキシカルボニル基  
15 を表わすか、または $R^{40}$ と $R^{41}$ は結合している窒素原子と一緒に  
なって、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～  
7員の飽和ヘテロ環を表わす。)、

(ix)  $SR^{42}$ 基 (基中、 $R^{42}$ は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。)、

20 (x) ニトロ基、

(xi) トリフルオロメチル基、

(xii) C 1～4アルコキシカルボニル基、

(xiii) オキソ基

(xiv) C 2～5アシル基。

25 ただし、Jが $J^1$ を表わすとき、 $R^4$ は $R^{4-1}$ を表わさないものとする。]

で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物。

2.  $R^1$ が、C 1～15アルキル基またはC 1～8アルコキシ基である請求の範囲1に記載の化合物。

3.  $R^1$ が、

5 1) フェニル基、

2) C 3～8シクロアルキル基、

3) フェニル基またはC 3～8シクロアルキル基で置換されたC 1～4アルキル基、

10 4) フェニル基またはC 3～8シクロアルキル基で置換されたC 1～4アルコキシ基、または

5) フェニル基またはC 3～8シクロアルキル基で置換されたC 2～4アルケニル基（ただし、前記したすべてのフェニル基、C 3～8シクロアルキル基は置換されてもよい。）

である請求の範囲1に記載の化合物。

15

4.  $R^1$ が

1) ヘテロ環基、

2) ヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基、

3) ヘテロ環基で置換されたC 1～4アルコキシ基、または

20 4) ヘテロ環基で置換されたC 2～4アルケニル基（ただし、前記したすべてのヘテロ環基は置換されてもよい。）

である請求の範囲1に記載の化合物。

5.  $R^1$ が

25 1) 1～2個の窒素原子、および1～2個の酸素原子または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環または二環式複素環基、

- 2) 1～2個の窒素原子、および1～2個の酸素原子または1個の硫黄原子  
を含有する5～15員の単環または二環式複素環基で置換されたC1～  
4アルキル基、
- 3) 1～2個の窒素原子、および1～2個の酸素原子または1個の硫黄原子  
5 含有する5～15員の単環または二環式複素環基で置換されたC1～  
4アルコキシ基、または
- 4) 1～2個の窒素原子、および1～2個の酸素原子または1個の硫黄原子  
を含有する5～15員の単環または二環式複素環基で置換されたC2～  
4アルケニル基（ただし、前記したすべての複素環基は置換されてもよ  
10 い。）  
である請求の範囲1または4に記載の化合物。

6. Eが、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 基である請  
求の範囲1乃至5のいずれかに記載の化合物。

15

7. Eが、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 基である請求の範囲1乃至5のいずれかに記載  
の化合物。

8.  $\text{R}^3$ が、炭素環基または炭素環基で置換されたC1～4アルキル基（た  
20 だし、前記したすべての炭素環基は置換されてもよい。）である請求の範囲  
1乃至7のいずれかに記載の化合物。

9.  $\text{R}^3$ が、C3～10シクロアルキル基またはC3～10シクロアルキル  
基で置換されたC1～4アルキル基（ただし、前記したすべてのシクロアル  
25 キル基は置換されてもよい。）である請求の範囲1乃至7のいずれかに記載  
の化合物。

10.  $R^3$ が、ヘテロ環基またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基（ただし、前記したすべてのヘテロ環基は置換されてもよい。）である請求の範囲1乃至7のいずれかに記載の化合物。

- 5 11. 化合物が、
- (1) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (2) (2R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- 10 (3) (2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (4) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- 15 (5) (2R)-N-(3-メトキシメトキシ-4-メトキシベンジル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (6) (2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルメチル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- 20 (7) (2R)-N-メチル-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (8) (2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- 25

- (9) (2R)-N-(1-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (10) (2R)-N-(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルメチル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (11) N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・tert-ブチルエステル、
- 10 (12) N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・tert-ブチルエステル、
- (13) ((2R)-N-(2-ベンジルアミノエチル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- 15 (14) N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・tert-ブチルエステル、
- (15) (2R)-N-(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオ
- 20 プロパンアミド、
- (16) (2R)-N-(1-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (17) N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(ピリ
- 25 ジン-2-イル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・tert-ブチルエステル、

- (18) N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル、
- (19) (2R)-N-(4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- 5 (20) N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-フェニルアミノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル、
- 10 (21) (2R)-N-(4-(N'-メチル-N'-フェニルアミノ)ベンジル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (22) (2R)-N-((4-メトキシフェニル)アミノ)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- 15 (23) (2R)-N-アミノ-N-ベンジル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (24) (2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、
- (25) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-t-ブ
- 20 トキシカルボニルアミノ-3-シクロペンチルメチルチオプロパンアミド、
- (26) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘブチルメチルチオプロパンアミド、
- (27) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロ
- 25 パンアミド、
- (28) (2R)-N-(2-アセトキシエチル)-N-(1-ベンジルピペ



リジン-4-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

(29) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオ-3-メチルブタンアミド、

(30) N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(N'-ベンジル-N'-トリフルオロアセチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステルまたは

(31) N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(N'-ベンジル-N'-メチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル、

またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲1または2に記載の化合物。

12. 化合物が、

(1) (2R)-N-(1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド、

(2) (2RS)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-4-シクロヘキシルチオブタンアミドまたは

(3) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルスルフィニルプロパンアミド、

またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲1または2に記載の化合物。

13. 化合物が、

- (1) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-(2-フェノキシベンゾイルアミノ)プロパンア  
ミド、
- 5 (2) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-(3-フェノキシベンゾイルアミノ)プロパンア  
ミド、
- (3) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-(4-フェノキシベンゾイルアミノ)プロパンア  
10 ミド、
- (4) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-(2-*t*-ブトキシカルボニルベンゾイルアミ  
ノ)プロパンアミド、
- (5) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
15 ヘキシルメチルチオ-2-(4-*t*-ブトキシカルボニルベンゾイルアミ  
ノ)プロパンアミド、
- (6) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-(3-*t*-ブトキシカルボニルベンゾイルアミ  
ノ)プロパンアミドまたは
- 20 (7) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-(1-フェニルシクロヘキシルカルボニルアミ  
ノ)プロパンアミド、

またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲1または  
3に記載の化合物。

25

14. 化合物が、

- (1) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (2) (2R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (3) (2R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 10 (4) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (5) (2R)-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 15 (6) (2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルメチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 20 (7) (2R)-N-メチル-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (8) (2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 25 (9) (2R)-N-(1-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-

- イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (10) (2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 5 (11) (2 R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (12) (4 R) - N - ( (1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド、
- 10 (13) (4 R) - N - ( (1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ジフェニルメチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド、
- (14) (4 R) - N - ( (1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド、
- 15 (15) (2 R) - N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 20 (16) (2 R) - N - (1 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (17) (4 R) - N - ( (1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド、
- 25

- (18) (4 R) - N - ( (1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド、
- (19) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロ  
5 ヘキシルメチルチオ - 2 - ( (3 R S) - 4 - t - ブトキシカルボニルチオ  
モルホリン - 3 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (20) (2 R) - N - (4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル) -  
3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボ  
ニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 10 (21) (4 R) - N - ( (1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4  
- フェニルアミノピペリジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブ  
トキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド、
- (22) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロ  
ヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 1,  
15 3 - ペルヒドロチアジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (23) (2 R) - N - (4 - (N' - メチル - N' - フェニルアミノ) ベンジ  
ル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシ  
カルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (24) (2 R) - N - ( (4 - メトキシフェニル) アミノ) - 3 - シクロヘ  
20 キシルメチルチオ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリ  
ジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (25) (2 R) - N - アミノ - N - ベンジル - 3 - シクロヘキシルメチルチ  
オ - 2 - ( (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イル  
カルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 25 (26) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロ  
ヘキシルメチルチオ - 2 - ( (4 S) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾ

- リジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (27) (2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾ  
リジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- 5 (28) (2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((4S)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾ  
リジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (29) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ペンチルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾ  
10 リジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (30) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘプチルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾ  
リジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (31) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
15 ヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-5,  
5-ジメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (32) (2R)-N-(2-アセトキシエチル)-N-(1-ベンジルピペ  
リジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-  
tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロ  
20 パンアミド、
- (33) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-3-メチル-2-((4R)-3-tert-ブトキシカル  
ボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) ブタンアミド、
- (34) (4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4  
25 -(N'-ベンジル-N'-トリフルオロアセチルアミノ) ピペリジン-1-  
イルカルボニル) エチル)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4

－イルカルボキサミド、

(35) (2R)－N－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)－3－シクロ  
ヘキシルメチルチオ－2－((2RS, 4R)－3－t－ブトキシカルボニ  
ル－2－メチルチアゾリジン－4－イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

5 (36) (4R)－N－((1R)－2－シクロヘキシルメチルチオ－1－(4  
－(N'－ベンジル－N'－メチルアミノ)ピペリジン－1－イルカルボニル)  
エチル)－3－t－ブトキシカルボニルチアゾリジン－4－イルカルボキサ  
ミド、

(37) (2R)－N－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)－3－シクロ  
10 ヘキシルメチルチオ－2－((2RS)－3－t－ブトキシカルボニルチア  
ゾリジン－2－イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

(38) (2R)－N－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)－3－シクロ  
ヘキシルメチルチオ－2－(3－t－ブトキシカルボニルチアゾリジン－2  
－イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

15 (39) (2R)－N－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)－3－シクロ  
ヘキシルメチルチオ－2－((4R)－3－t－ブトキシカルボニルチア  
ゾリジン－4－イルメチル)アミノ)プロパンアミド、

(40) (2R)－N－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)－3－シクロ  
ヘキシルメチルチオ－2－((3－t－ブトキシカルボニルチアゾリジン－  
20 2－イルメチル)アミノ)プロパンアミド、

(41) (2R)－N－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)－3－シクロ  
ヘキシルメチルチオ－2－((4R)－チアゾリジン－4－イルカルボニル  
アミノ)プロパンアミド、

(42) (2R)－N－(1－ベンジルピペリジン－4－イルメチル)－3－  
25 シクロヘキシルメチルチオ－2－((4R)－チアゾリジン－4－イルカル  
ボニルアミノ)プロパンアミド、

- (43) (2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルメチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (44) (2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 5 (45) (2R)-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (46) (2R)-N-メチル-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 10 (47) (2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 15 (48) (2R)-N-(2-ベンジルアミノエチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (49) (4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド、
- 20 (50) (4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-フェニルアミノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド、
- 25 (51) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-5,5-ジメチルチアゾリジン-4



－イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(52) (2R)－N－(1－ベンジルピペリジン－4－イル)－3－シクロ  
ヘキシルメチルチオ－3－メチル－2－((4R)－チアゾリジン－4－イ  
ルカルボニルアミノ) ブタンアミド、

5 (53) (2R)－N－(1－(4－メトキシベンゾイル) ピペリジン－4－  
イル)－3－シクロヘキシルメチルチオ－2－((4R)－チアゾリジン－  
4－イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(54) (4R)－N－((1R)－2－シクロヘキシルメチルチオ－1－(4  
－ジフェニルメチルピペラジン－1－イルカルボニル) エチル) チアゾリジ  
10 ン－4－イルカルボキサミド、

(55) (2R)－N－(1－(4－フルオロベンゾイル) ピペリジン－4－  
イル)－3－シクロヘキシルメチルチオ－2－((4R)－チアゾリジン－  
4－イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(56) (2R)－N－(1－(4－フルオロベンジル) ピペリジン－4－イ  
15 ル)－3－シクロヘキシルメチルチオ－2－((4R)－チアゾリジン－4  
－イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(57) (4R)－N－((1R)－2－シクロヘキシルメチルチオ－1－(4  
－(4－メトキシフェニル) ピペラジン－1－イルカルボニル) エチル) チ  
アゾリジン－4－イルカルボキサミド、

20 (58) (4R)－N－((1R)－2－シクロヘキシルメチルチオ－1－(4  
－(ピリジン－2－イル) ピペラジン－1－イルカルボニル) エチル) チア  
ゾリジン－4－イルカルボキサミド、

(59) (4R)－N－((1R)－2－シクロヘキシルメチルチオ－1－(4  
－(ピリジン－4－イル) ピペラジン－1－イルカルボニル) エチル) チア  
25 ゾリジン－4－イルカルボキサミド、

(60) (2R)－N－(4－(モルホリン－4－イルメチル) フェニル)－

3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(61) (2R)-N-(4-(N'-メチル-N'-フェニルアミノ) ベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(62) (2R)-N-アミノ-N-ベンジル-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(63) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R)-チアゾリジン-4-イルメチルアミノ) プロパンアミド、

(64) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R)-3-イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(65) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(66) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (4R)-2, 2-ジメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(67) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (2S, 4S)-1-t-ブトキシカルボニル-4-フルオロピロリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(68) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-( (2S)-1-t-ブトキシカルボニル-4, 4-ジフルオロピロリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

- (69) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-メチルプロポキシカルボ  
ニル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (70) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
5 ヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-メトキシカルボニルチアゾリジ  
ン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (71) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-ピバロイルチアゾリジン-4-  
イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 10 (72) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-メチルブチリル)チアゾ  
リジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (73) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(2-メチルプロピオニル)チ  
15 アゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (74) (2R)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-(1-ベンジルピペ  
リジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3  
-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロ  
パンアミド、
- 20 (75) (4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4  
-ベンジルアミノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-t-ブ  
トキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミドまたは
- (76) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-メチルブチリル)チア  
25 ゾリジン-4-イルメチル)アミノ)プロパンアミド、  
またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲1または

4に記載の化合物。

15. 化合物が、

- 5 (1) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((2S)-1-t-ブトキシカルボニル-1,  
2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパン  
アミド、
- 10 (2) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((2S)-1-t-ブトキシカルボニルピペリ  
ジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (3) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((4S)-3-t-ブトキシカルボニルオキサ  
ゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 15 (4) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((2S)-1-t-ブトキシカルボニルピロリ  
ジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (5) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((2S, 4RS)-1-t-ブトキシカルボニ  
ル-4-メチルチオピロリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミ  
20 ド、
- (6) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-((3S)-4-t-ブトキシカルボニルモルホ  
リン-3-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (7) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
25 ヘキシルメチルチオ-2-(3-t-ブトキシカルボニルチオフエン-4-  
イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、

- (8) (2R)-N-(1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (9) (2RS)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4-シクロヘキシルチオ-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)ブタンアミド、
- 5 (10) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルスルフィニル-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 10 (11) (2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメトキシ-2-((4S)-3-t-ブトキシカルボニルオキサゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (12) (2R)-N-(2-ベンジルアミノエチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 15 (13) (2R)-N-(2-ベンジルアミノエチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-メチルブチリル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- (14) (2R)-N-(1-(4-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-t-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 20 (15) (4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルアミノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-(3-メチルブチリル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド、
- 25 (16) (4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルアミノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-イソブ

- ロピルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミドまたは
- (17) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロ  
ヘキシルメチルチオ-2-(4R)-2,2-ジメチル-3-(3-メチ  
ルブチリル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、
- 5 またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求の範囲1または  
4に記載の化合物。

16. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示されるアミノ酸誘導体、そ  
れらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する薬剤。

10

17. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示されるアミノ酸誘導体、そ  
れらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するN型カル  
シウムチャネル阻害剤。

- 15 18. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示されるアミノ酸誘導体、そ  
れらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する脳梗塞、  
一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高  
血圧、神経症、てんかん、喘息、頻尿の予防および/または治療薬。

- 20 19. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で示されるアミノ酸誘導体、そ  
れらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する痛みの治  
療薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03409

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07C323/60; C07D417/12, C07D409/12, C07D211/58, C07D211/26, C07D277/06, C07D207/14, C07D295/18, C07D295/12, C07D213/74,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07C323/60, C07D417/12, C07D409/12, C07D211/58, C07D211/26, C07D277/06, C07D207/14, C07D295/18, C07D295/12, C07D213/74,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 1-83055, A (Hidehiko Watanabe),	1-15
A	28 March, 1989 (28. 03. 89) - & US, 4962225, A	16-19
PX	WO, 99/02146, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 January, 1999 (21. 01. 99) & AU, 9879372, B	1-19
A	JP, 8-217671, A (Sankyo Co., Ltd.), 27 August, 1996 (27. 08. 96) (Family: none)	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*E* earlier document but published on or after the international filing date	Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	&* document member of the same patent family
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
5 October, 1999 (05. 10. 99)

Date of mailing of the international search report  
19 October, 1999 (19. 10. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03409

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K5/06, A61K31/445, A61K31/425, A61K31/535, A61K31/495, A61K31/165

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

C07K5/06, A61K31/445, A61K31/425, A61K31/535, A61K31/495, A61K31/165



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/03409

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>4</sup> C07C323/60, C07D417/12, C07D409/12, C07D211/58, C07D211/26, C07D277/06, C07D207/14,  
C07D295/18, C07D295/12, C07D213/74, C07K5/06,  
A61K31/445, A61K31/425, A61K31/535, A61K31/495, A61K31/165

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>4</sup> C07C323/60, C07D417/12, C07D409/12, C07D211/58, C07D211/26, C07D277/06, C07D207/14,  
C07D295/18, C07D295/12, C07D213/74, C07K5/06,  
A61K31/445, A61K31/425, A61K31/535, A61K31/495, A61K31/165

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 1-83055, A (渡辺英彦) 28. 3月. 1989 (28. 03. 89) &US, 4962225, A	1 ~ 15 16 ~ 19
P X	WO, 99/02146, A1 (小野薬品工業株式会社) 21. 1月. 1999 (21. 01. 99) &AU, 9879372, B	1 ~ 19
A	JP, 8-217671, A (三共株式会社) 27. 8月. 1996 (27. 08. 96) (ファミリーなし)	1 ~ 19

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 10. 99

国際調査報告の発送日

19. 10. 99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4 H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**